

消癌平注射液与3种注射液的配伍稳定性研究^Δ

王祁民^{1*},白万军¹,安 静¹,李 倩^{1,2},李 颖^{1,2},李 宵¹,郭彩会¹,董占军^{1,2#}(1.河北省人民医院药学部,石家庄 050051;2.河北医科大学研究生学院,石家庄 050017)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3204-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.10

摘 要 目的:考察消癌平注射液与3种常用注射液的配伍稳定性。方法:参照药品说明书,取消癌平注射液各40 mL,分别与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液各160 mL配伍,在室温(约25 ℃)和高温(40 ℃)下,分别于0、1、2、4、8、12、24、48 h观察各配伍液的外观,检测其pH和不溶性微粒数,并采用高效液相色谱法测定各配伍液中通关藤苷A和通关藤苷I的含量。结果:在上述条件下,消癌平注射液与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液配伍后48 h内,各配伍液均为棕黄色液体;与0.9%氯化钠注射液配伍24 h后,配伍液由棕黄色变为红棕色,但无沉淀生成。各配伍液的pH均无明显变化(RSD<1%,n=8);粒径≥25 μm的微粒数均符合2015年版《中国药典》的规定,但粒径≥10 μm的微粒数在配制后48 h时均超出药典规定范围。配制后48 h内,各配伍液中通关藤苷A和通关藤苷I的相对百分含量均无明显变化(RSD<2%,n=8)。结论:消癌平注射液与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液配伍后,均应在24 h内使用。

关键词 消癌平注射液;配伍稳定性;通关藤苷A;通关藤苷I

Study on Compatible Stability of Xiao'aiping Injection Combined with 3 Kinds of Injections

WANG Qimin¹, BAI Wanjun¹, AN Jing¹, LI Qian^{1,2}, LI Ying^{1,2}, LI Xiao¹, GUO Caihui¹, DONG Zhanjun^{1,2} (1. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the compatible stability of Xiao'aiping injection combined with 3 kinds of common injections. METHODS: Referring to package inserts, Xiao'aiping injection 40 mL was compatible with 5% Glucose injection, 10% Glucose injection or 0.9% Sodium chloride injection 160 mL, respectively. At room temperature (about 25 ℃) and high temperature (40 ℃), the appearance of mixtures were observed at 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 h; pH value and the number of insoluble particles were detected. The contents of tenacissoside A and tenacissoside I in mixtures were determined by HPLC. RESULTS: Under above condition, the mixtures were brownish yellow liquid within 48 h after Xiao'aiping injection was compatible with 5% Glucose injection or 10% Glucose injection; 24 h after mixed with 0.9% Sodium chloride injection, the mixture changed from brownish yellow to reddish brown, but no precipitation was found. The pH value of mixtures had no significant change (RSD<1%, n=8). The number of particles ≥25 μm was in line with the requirements of Chinese Pharmacopoeia (2015 edition). Forty-eight hours after mixing, the number of particles ≥10 μm in the mixtures exceeded the pharmacopoeia limits. Within 48 h after mixing, the relative contents of tenacissoside A and tenacissoside I in mixtures had no significant change (RSD<2%, n=8). CONCLUSIONS: The mixture should be used up within 24 h after Xiao'aiping injection combined with 5% Glucose injection, 10% Glucose injection or 0.9% Sodium chloride injection.

KEYWORDS Xiao'aiping injection; Compatible stability; Tenacissoside A; Tenacissoside I

消癌平注射液为通关藤(乌骨藤)的根和藤茎经提取后制成的水溶液,含有包括酚酸类、C21甾体苷类、甾醇/环醇类、多糖类和三萜类化合物等在内的多种成分,具有止咳平喘、清热解毒和化痰软坚等功效,主要用于肺癌、胃癌、肝癌和食道癌等各种恶性肿瘤的治疗^[1-3]。该药的临床疗效较好,但也有不良反应的相关报道,且

鲜见其配伍稳定性研究^[4]。本研究根据药品说明书要求,于静脉用药调配中心水平层流洁净台内将消癌平注射液分别与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液配伍,并在室温(约25 ℃)和高温(40 ℃)条件下,考察各配伍液放置48 h后的外观、性状、pH和不溶性微粒的变化情况。相关研究显示,消癌平注射液的主要活性成分为甾体皂苷类化合物^[5]。因此,本研究采用高效液相色谱(HPLC)法测定各配伍液中的通关藤苷A和通关藤苷I的含量,以期为临床合理用药提供参考。

Δ 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(No.20170245)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0311-85988004。E-mail:Litterbear_chao@sina.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0311-85988604。E-mail:13313213656@126.com

1 材料

1.1 仪器

2695型HPLC仪、2487型紫外检测器(美国Waters公司);GWF-8JD型微粒分析仪(天津天河分析仪器有限公司);PHs-3C型电子pH计(上海雷磁仪器厂);AB204-S型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司);102型电热恒温鼓风干燥箱(山东潍坊精密医疗器械有限公司);KQ3200型医用超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

通关藤苷A对照品(山西省中医药研究院,批号:20130513,纯度: $>98.3\%$);通关藤苷I对照品(深圳远扬生物技术有限公司,批号:20160311,纯度: $>98\%$);消癌平注射液(南京圣和药业股份有限公司,批准文号:国药准字Z20025868,批号:201603111、201603021、201604191,规格:每支装20 mL);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,批准文号:国药准字H13023201,批号:1606213601,规格:250 mL:2.25 g);5%葡萄糖注射液(华润双鹤药业股份有限公司,批准文号:国药准字H11020621,批号:F201512074,规格:250 mL:12.5 g);10%葡萄糖注射液(华润双鹤药业股份有限公司,批准文号:国药准字H11020622,批号:F201510091,规格:250 mL:25 g);甲醇、乙腈为色谱纯,水为纯净水。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 配伍液 按药品说明书要求,在静脉用药调配中心水平层流洁净台内,取消癌平注射液各40 mL,分别与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液各160 mL混合,配制成相当于通关藤苷A质量浓度均为 $15.38\ \mu\text{g/mL}$ 、通关藤苷I质量浓度均为 $9.65\ \mu\text{g/mL}$ 的配伍液。

2.1.2 对照品溶液 分别精密称取通关藤苷A对照品33.0 mg和通关藤苷I对照品22.0 mg,均置于10 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,得通关藤苷A质量浓度为 $3.3\ \text{mg/mL}$ 的对照品贮备液I和通关藤苷I质量浓度为 $2.2\ \text{mg/mL}$ 的对照品贮备液II。取贮备液I 1 mL、贮备液II 0.8 mL和0.5%葡萄糖注射液8.2 mL混合,得通关藤苷A、通关藤苷I质量浓度分别为 0.33 、 $0.176\ \text{mg/mL}$ 的混合溶液III。取混合溶液III 4 mL,加入5%葡萄糖注射液6 mL,得通关藤苷A、通关藤苷I质量浓度分别为 0.132 、 $0.0704\ \text{mg/mL}$ 的混合溶液IV,备用。

2.1.3 供试品溶液 取“2.1.1”项下配伍液适量,作为供试品溶液,备测。

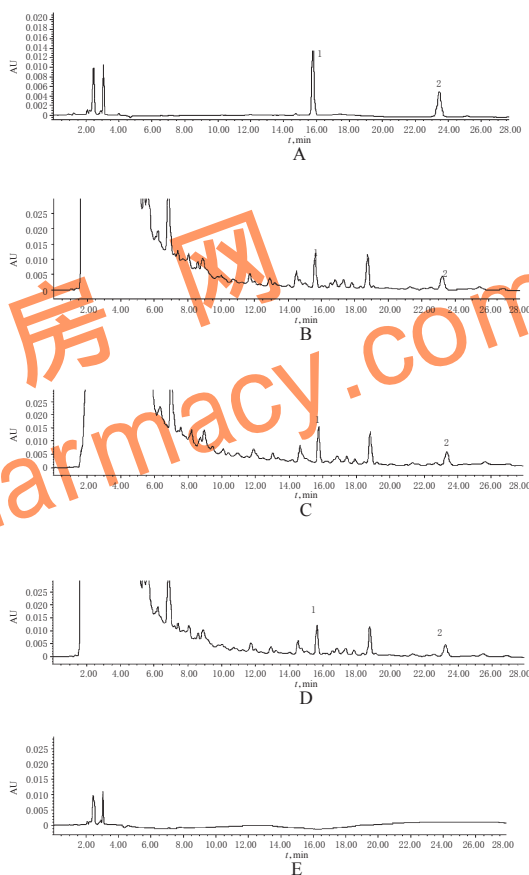
2.2 色谱条件

色谱柱:Symmetry C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B),梯度洗脱(0~10 min,32%A; $>10\sim15\ \text{min}$,32%A→42%A; $>15\sim28\ \text{min}$,42%A→50%A);检测波长:223 nm;流速:1 mL/min;柱温:室

温;进样量:20 μL。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性考察 取“2.1.2”项下混合溶液III适量,用5%葡萄糖注射液稀释,配制成通关藤苷A、通关藤苷I质量浓度分别为 0.01584 、 $0.00845\ \text{mg/mL}$ 的对照品溶液V。分别精密吸取上述对照品溶液V、供试品溶液、阴性对照溶液(即5%葡萄糖注射液)各20 μL,进样分析,记录色谱图。结果显示,在“2.2”项色谱条件下,通关藤苷A、通关藤苷I的保留时间分别为15.4、23.2 min;阴性对照溶液中未见与对照品溶液中通关藤苷A、通关藤苷I相同保留时间的色谱峰,表明其不干扰待测物的测定,详见图1。



A.对照品溶液V;B.供试品溶液(与5%葡萄糖注射液配伍);C.供试品溶液(与10%葡萄糖注射液配伍);D.供试品溶液(与0.9%氯化钠注射液配伍);E.阴性对照溶液;1.通关藤苷A;2.通关藤苷I
A. control solution V; B. sample solution (combined with 5% Glucose injection); C. sample solution (combined with 10% Glucose injection); D. sample solution (combined with 0.9% Sodium chloride injection); E. negative control solution; 1. tenacissoside A; 2. tenacissoside I

图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.3.2 标准曲线的绘制 精密量取“2.1.2”项下对照品贮备液I、II各适量,混匀,用5%葡萄糖注射液稀释,配制成通关藤苷A质量浓度分别为 5.28 、 9.24 、 13.20 、 15.84 、 19.80 、 26.40 、 $34.32\ \mu\text{g/mL}$,通关藤苷I质量浓度分别为 2.82 、 5.18 、 7.04 、 8.45 、 11.10 、 14.08 、 $18.30\ \mu\text{g/mL}$ 的

系列对照品混合溶液,按“2.2”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。以色谱峰面积(y)为纵坐标、待测物质量浓度(x)为横坐标进行线性回归,得通关藤苷A和通关藤苷I的回归方程,详见表1。结果显示,通关藤苷A、通关藤苷I的质量浓度分别在5.28~34.32、2.82~18.30 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。

表1 通关藤苷A和通关藤苷I的回归方程及线性范围
Tab 1 Regression equations and liner ranges of tenacissoside A and tenacissoside I

待测物	回归方程	r	线性范围, $\mu\text{g/mL}$
通关藤苷A	$y=1.0 \times 10^4 x - 7166.1$	0.999 8	5.28~34.32
通关藤苷I	$y=1.0 \times 10^4 x - 7643.5$	0.999 6	2.82~18.30

2.3.3 精密度试验 取“2.1.2”项下混合溶液IV适量,用5%葡萄糖注射液稀释,配制成通关藤苷A低、中、高质量浓度(7.50、15.00、22.50 $\mu\text{g/mL}$)和通关藤苷I低、中、高质量浓度(5.00、10.00、15.00 $\mu\text{g/mL}$)的对照品混合溶液。各样品溶液重复进样3次,记录峰面积,考察日内精密密度;连续测定3 d,考察日间精密密度。结果显示,通关藤苷A、通关藤苷I的日内、日间RSD均小于1% ($n=3$),表明精密密度良好,详见表2。

表2 精密密度试验结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Results of precision tests ($\bar{x} \pm s, n=3$)

待测物	理论质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	日内		日间	
		实测质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	RSD, %	实测质量浓度, $\mu\text{g/mL}$	RSD, %
通关藤苷A	7.50	7.45 ± 0.03	0.41	7.42 ± 0.03	0.36
	15.00	14.93 ± 0.04	0.24	14.92 ± 0.03	0.39
	22.50	22.46 ± 0.03	0.12	22.44 ± 0.04	0.53
通关藤苷I	5.00	4.94 ± 0.02	0.42	4.92 ± 0.03	0.52
	10.00	9.91 ± 0.04	0.41	9.91 ± 0.03	0.51
	15.00	14.93 ± 0.02	0.13	14.92 ± 0.05	0.22

2.3.4 加样回收率试验 分别量取“2.1.1”项下消癌平注射液(同一批次,批号:201603021)与5%葡萄糖注射液的配伍液5 mL,共9份,加入通关藤苷A低、中、高质量浓度(7.50、15.00、22.50 $\mu\text{g/mL}$)和通关藤苷I低、中、高质量浓度(5.00、10.00、15.00 $\mu\text{g/mL}$)的对照品混合溶液5 mL,按“2.2”项下色谱条件进样分析,记录色谱图,计算加样回收率。结果,通关藤苷A、通关藤苷I的平均加样回收率分别为99.3%、99.0%,RSD分别为0.22%、0.43% ($n=3$)。

2.3.5 稳定性试验 配制通关藤苷A低、中、高质量浓度(7.50、15.00、22.50 $\mu\text{g/mL}$)和通关藤苷I低、中、高质量浓度(5.00、10.00、15.00 $\mu\text{g/mL}$)的对照品混合溶液,在室温下,分别于0、4、8、12、24、48、52 h进样测定,记录色谱图。结果显示,上述各样品中通关藤苷A峰面积的RSD分别为0.87%、1.53%、0.28% ($n=7$);通关藤苷I的RSD分别为0.36%、0.73%、1.94% ($n=7$),表明溶液在室温下放置52 h稳定。

2.4 配伍稳定性试验

2.4.1 外观 取“2.1.1”项下各配伍液适量,在室温(约25 $^{\circ}\text{C}$,下同)和高温(40 $^{\circ}\text{C}$,下同)条件下,分别于0、

1、2、4、8、12、24、48 h观察各配伍液的外观变化。结果显示,在2种温度条件下,消癌平注射液与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液配伍后48 h内,各配伍液均为棕黄色液体;与0.9%氯化钠注射液配伍24 h后,各配伍液的颜色变深,由棕黄色变为红棕色,但无沉淀生成,详见表3。

表3 各配伍液的外观颜色变化

Tab 3 Changes of the appearance color of the mixtures

温度	配伍溶剂	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
室温	5%葡萄糖注射液	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色
	10%葡萄糖注射液	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色
	0.9%氯化钠注射液	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	红棕色	红棕色
高温	5%葡萄糖注射液	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色
	10%葡萄糖注射液	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色
	0.9%氯化钠注射液	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	棕黄色	红棕色	红棕色

2.4.2 pH 取“2.1.1”项下各配伍液适量,在室温和高温条件下,分别于0、1、2、4、8、12、24、48 h测定各配伍液的pH。结果显示,在2种温度条件下,各配伍液的pH均未见明显变化,RSD<1% ($n=8$),详见表4。

表4 各配伍液pH的测定结果

Tab 4 Determination results of pH value of the mixtures

温度	配伍溶剂	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	RSD, %
室温	5%葡萄糖注射液	5.40	5.42	5.43	5.43	5.43	5.47	5.38	5.41	0.49
	10%葡萄糖注射液	5.32	5.30	5.34	5.37	5.36	5.39	5.34	5.35	0.53
	0.9%氯化钠注射液	5.23	5.24	5.23	5.25	5.23	5.26	5.23	5.22	0.26
高温	5%葡萄糖注射液	5.39	5.42	5.40	5.42	5.41	5.45	5.40	5.42	0.31
	10%葡萄糖注射液	5.37	5.39	5.36	5.37	5.35	5.37	5.39	5.35	0.31
	0.9%氯化钠注射液	5.23	5.22	5.23	5.26	5.25	5.22	5.24	5.23	0.29

2.4.3 不溶性微粒 取“2.1.1”项下各配伍液适量,在室温和高温条件下,分别于0、1、2、4、8、12、24、48 h使用微粒分析仪,采用光阻法测定各配伍液中的不溶性微粒数,各配伍液重复检测3次。判定标准为:每1 mL静脉注射液中10 μm 及10 μm 以上(粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$)的微粒数不超过25粒,25 μm 及25 μm 以上(粒径 $\geq 25 \mu\text{m}$)的微粒数不超过3粒^[6]。结果显示,在2种温度条件下,48 h内各配伍液中粒径 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数均符合2015年版《中国药典》的规定;但配制后48 h时,各配伍液中粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒数均超出药典的规定范围,详见表5。

2.4.4 相对百分含量 取“2.1.1”项下各配伍液适量,在室温和高温条件下,分别于0、1、2、4、8、12、24、48 h采用上述HPLC法测定各配伍液中通关藤苷A和通关藤苷I的含量,以配制时(0 h)的含量为100%,换算出其他各时间点的相对百分含量。结果显示,各配伍液中通关藤苷A和通关藤苷I的相对百分含量均未见明显变化,RSD<2% ($n=8$),详见表6。

3 讨论

有文献报道,通关藤苷A的最大吸收波长为223 nm^[7],通关藤苷I的最大吸收波长为230 nm^[8]。经多次预试验,本研究最终将检测波长确定为223 nm,各待测物均有较强的响应值。在流动相筛选过程中,笔者发现以

表5 各配伍液中不溶性微粒的检查结果($\bar{x} \pm s, n=3, \text{粒/mL}$)Tab 5 Results of insoluble particles in the mixtures($\bar{x} \pm s, n=3, \text{grain/mL}$)

温度	配伍溶剂	粒径, μm	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
室温	5% 葡萄糖注射液	≥ 10	8.2 ± 0.8	6.3 ± 1.4	8.3 ± 3.1	8.6 ± 0.3	16.6 ± 0.8	15.3 ± 1.5	17.7 ± 0.6	41.6 ± 0.9
		≥ 25	0.3 ± 1.6	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.8	0.5 ± 0.9	0.5 ± 0.9	0.8 ± 1.3	1.1 ± 2.3	1.2 ± 0.4
	10% 葡萄糖注射液	≥ 10	10.2 ± 1.4	10.2 ± 0.3	13.3 ± 0.8	13.1 ± 1.4	15.2 ± 0.4	15.1 ± 0.8	17.5 ± 2.1	35.0 ± 0.7
		≥ 25	0.2 ± 0.7	0.1 ± 1.4	0.4 ± 0.3	0.4 ± 2.5	0.6 ± 0.4	1.1 ± 0.6	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.3
	0.9% 氯化钠注射液	≥ 10	7.5 ± 0.8	7.2 ± 0.9	11.0 ± 1.6	11.7 ± 0.6	11.5 ± 2.5	14.4 ± 0.4	17.4 ± 1.8	38.2 ± 2.4
		≥ 25	0.1 ± 1.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.3	0.2 ± 2.6	0.6 ± 1.2	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.2	1.7 ± 1.3
高温	5% 葡萄糖注射液	≥ 10	11.4 ± 1.5	7.1 ± 0.6	6.5 ± 0.6	7.1 ± 1.2	13.3 ± 0.6	17.6 ± 1.3	19.2 ± 1.5	38.6 ± 1.2
		≥ 25	0.2 ± 2.6	0.1 ± 0.1	0.2 ± 1.2	0.3 ± 1.4	0.3 ± 0.5	0.7 ± 0.2	1.2 ± 3.2	1.5 ± 0.2
	10% 葡萄糖注射液	≥ 10	10.2 ± 0.4	11.2 ± 1.2	14.2 ± 0.7	14.3 ± 3.4	17.2 ± 0.4	15.4 ± 1.4	18.2 ± 0.4	38.3 ± 1.0
		≥ 25	0.3 ± 0.8	0.2 ± 1.2	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.2	0.5 ± 1.3	0.6 ± 0.7	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.5
	0.9% 氯化钠注射液	≥ 10	5.3 ± 1.2	9.2 ± 0.3	12.2 ± 1.9	11.5 ± 1.6	15.1 ± 0.4	18.3 ± 0.4	18.3 ± 1.2	47.2 ± 0.9
		≥ 25	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.2	0.3 ± 1.8	0.2 ± 0.8	0.4 ± 2.5	0.8 ± 0.2	1.3 ± 0.6	1.6 ± 0.6

表6 各配伍液中通关藤苷A和通关藤苷I相对百分含量的变化(%)

Tab 6 Changes of the relative contents of tenacissoside A and tenacissoside I in the mixtures (%)

温度	配伍溶剂	待测物	0 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	RSD
室温	5% 葡萄糖注射液	通关藤苷A	100	99.5	99.1	99.0	98.3	97.5	97.5	96.9	1.0
		通关藤苷I	100	99.8	98.8	98.9	97.5	97.5	97.2	97.2	1.1
	10% 葡萄糖注射液	通关藤苷A	100	99.5	99.1	98.5	99.3	98.5	97.5	96.5	1.2
		通关藤苷I	100	99.8	98.8	98.9	98.5	97.5	97.2	96.6	1.2
0.9% 氯化钠注射液	通关藤苷A	100	99.5	99.4	99.5	99.3	99.3	99.1	98.0	0.5	
		100	99.5	99.2	98.8	98.5	98.1	97.6	98.1	0.7	
	通关藤苷I	100	99.8	99.5	98.4	97.4	97.0	97.0	95.5	1.6	
		100	99.5	99.5	98.3	98.1	97.5	95.8	95.2	1.7	
高温	5% 葡萄糖注射液	通关藤苷A	100	99.5	98.8	98.9	98.6	97.4	97.4	96.6	1.0
		通关藤苷I	100	99.7	99.7	98.8	98.2	96.9	96.3	96.4	1.5
	10% 葡萄糖注射液	通关藤苷A	100	99.5	99.1	99.6	99.3	98.5	98.5	97.9	1.6
		通关藤苷I	100	99.8	98.8	98.9	98.5	97.5	97.2	97.2	1.0

乙腈-水(48:52, V/V)等度洗脱^[8]时,对照品溶液中通关藤苷A的分离度尚可,但供试品溶液中的通关藤苷A的分离度却较差;而选用乙腈-0.1%磷酸水溶液梯度洗脱^[9]时,通关藤苷A和通关藤苷I均有较好的峰形,且在供试品中两者的分离度也较好。故最终采用乙腈-0.1%磷酸水溶液梯度洗脱。

消癌平注射液含有甾体皂苷、酚酸、萜类、多糖等多种成分,其中C21甾体皂苷是其主要的活性成分^[6]。目前,从通关藤药材中提取分离出的C21甾体皂苷多达50余种^[10]。该类皂苷成分是一类由苷元为孕甾烷衍生物与2-去氧糖等形成的苷类,广泛分布于龙胆科、薯蓣科、毛茛科、夹竹桃科、萝藦科等植物中,且专属性不高,不同种属均可含相同苷元^[11]。消癌平注射液中含量较高的甾体皂苷包括通关藤苷A、通关藤苷I和17 β -TenacigeninB等^[3]。通关藤苷具有平喘、抗癌和免疫调节等功效,而其中通关藤苷A和通关藤苷I是近些年研究比较多且活性较明确的成分^[12-14]。因此,在预试验的基础上,本研究最终选择通关藤苷A和通关藤苷I作为消癌平注射液含量测定的代表成分。

不溶性微粒是引起药品不良反应的常见原因,尤其在中药注射剂中^[15]。不溶性微粒可分为2种类型:内源性和外源性微粒。内源性微粒是药物与溶剂配伍所产

生的微粒。由于中药注射剂成分复杂,与其他溶剂配伍后pH发生变化,一些生物碱和皂苷等成分容易析出,形成不溶性微粒^[15];此外,药物稀释可对助溶剂和稳定剂产生影响,使药物溶解度发生改变,一些成分分解产生沉淀,形成不溶性微粒^[16]。外源性微粒是在配制环节和检测环节中产生的微粒,可受配制和检测时的空气洁净度、操作方法、橡胶塞穿刺次数、一次性注射器质量等因素的影响,配制中的各个环节都有可能引入外源性微粒^[15-19]。本试验在静脉用药调配中心水平层流洁净台内完成,严格按照规范操作,检测过程中关闭空调系统,减少空气流动,最大程度上减少了外源性微粒的引入。本研究结果显示,消癌平注射液与3种注射液配伍后,粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒数随着时间的延长而逐渐增加,配伍后48 h超出药典标准,与文献^[19]的结果一致。微粒产生的原因可能与配伍后消癌平注射液中某些成分发生氧化、缩合、水解等反应有关^[20]。

在研究过程中笔者发现,随着放置时间的延长,消癌平注射液与3种溶剂的配伍液中通关藤苷A和通关藤苷I的含量有逐渐下降的趋势,但变化均不大(RSD $< 2\%$, $n=8$)。这提示除说明书规定的溶剂外,0.9%氯化钠注射液也可作为消癌平注射液的配伍溶剂。

本研究从配伍液外观、pH、不溶性微粒、成分含量等方面考察发现,消癌平注射液与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液配伍后,均应在24 h内使用。此外,由于中药注射剂成分复杂,本研究仅以3种注射液作为溶剂、考察了2种成分的含量变化,尚不能说明其他溶剂、成分的配伍稳定性,故有待后续进一步研究。

参考文献

- [1] 李迺娜,王芳,钦松,等. 消癌平注射液抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(9): 111-113.
- [2] 谢丽艳. 消癌平注射液药物相互作用研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [3] 曾庆花. 消癌平注射液的药代动力学及相互作用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [4] 朱红,刘峰群. 医院13例消癌平注射液不良反应报告分

主题模型在2型糖尿病治疗方案研究中的应用^Δ

杨帆^{1*}, 李海英¹, 许少杰¹, 邹兆重¹, 李忆琴², 陈画虹¹ (1. 中山市博爱医院药学部, 广东中山 528403; 2. 中山市博爱医院内分泌科, 广东中山 528403)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)23-3208-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.23.11

摘要 目的: 探讨主题模型在2型糖尿病治疗方案研究中的应用。方法: 回顾性分析我院2012年1月—2016年6月650例2型糖尿病患者住院患者的临床数据, 采用MATLAB R2014a软件对患者的临床诊断、实验室指标和临床用药等数据进行转换、汇总及矩阵合并; 应用隐狄利克雷分配模型和作者主题模型提取主题概率值>0.1的典型主题, 并通过累计概率值>0.5的并发症对主题进行描述。结果: 共获得62个并发症词汇、16个异常实验室指标组和20个治疗方案。共挖掘出4个典型主题(前几项并发症的累计概率值分别为0.878 6、0.824 7、0.821 5、0.753 6, 主题概率值分别为0.336 4、0.277 3、0.203 5、0.117 6), 分别以周围神经病变、外周血管病变、脂代谢异常和微细血管病变为主要特征, 且异常实验室指标组符合上述特征。分布概率较高的并发症包括糖尿病周围神经病变(0.578 7)、高血压(0.363 1)、动脉硬化(0.278 9)、高脂血症(0.457 8)和糖尿病视网膜病变(0.314 3), 主要治疗药物包括门冬胰岛素注射液、胰岛素注射液和甲钴胺分散片等。结论: 2型糖尿病并发症群以周围神经病变、外周血管病变、脂代谢异常及微血管病变为主要特征。主题模型可从临床数据中提取出有临床意义的用药规律。

关键词 主题模型; 2型糖尿病; 治疗方案; 并发症; 实验室指标

Application of Topic Model in the Study of Type 2 Diabetes Treatment Plan

YANG Fan¹, LI Haiying¹, XU Shaojie¹, ZOU Zhaozhong¹, LI Yiqin², CHEN Huahong¹ (1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Bo'ai Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China; 2. Dept. of Endocrinology, Zhongshan Bo'ai Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the application of topic model in the study of type 2 diabetes treatment plan. **METHODS:** Clinical data of 650 inpatients with type 2 diabetes in our hospital during Jan. 2012-Jun. 2016 were analyzed retrospectively. The data of clinical diagnosis, lab indexes and clinical drug use were exchanged, summarized and merged by MATLAB R2014a software. Latent Dirichlet allocation and author topic model were adopted to extract the typical topics with topic

- 析[J]. 中国药业, 2015, 24(17): 69-70.
- [5] 钱军, 华海涛, 秦叔逵. 通关藤制剂抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1): 11-13.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 114-115.
- [7] 陈敏, 李媛媛, 李先荣. HPLC测定通关藤药材及消癌平片中通关藤苷A含量[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 55-57.
- [8] 徐凯, 乔佳, 韩丽, 等. HPLC法测定不同产地通关藤中通关藤苷G和I的含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(4): 607-610.
- [9] 李媛媛, 倪艳, 李先荣, 等. 通关藤药材C21甾体皂苷类成分特征图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 43-46.
- [10] 方奕奇, 孙雪梅. 通关藤化学成分及抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2011, 32(2): 165-167.
- [11] 陶雪芬, 徐佳丽, 张如松. 萝藦科各属植物C21甾体皂苷类成分及药理活性研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(17): 40-42.
- [12] 刘玉芬, 孙凤英, 王玲. 乌骨藤化学成分研究[J]. 中草药, 1998, 20(9): 35-36.
- [13] 孟昭珂, 吴春霞. 通关藤新苷B的提取及体外抗肿瘤活性研究[J]. 海峡药学, 2009, 21(11): 34-37.
- [14] 邢旺兴, 唐婷, 谷娜, 等. 抗肿瘤中药通关藤的药理作用及其作用机理初步研究[J]. 健康研究, 2011, 31(1): 12-16.
- [15] 吴雪梅, 钟智. 中草药制剂与输液配伍的不溶性微粒考察[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(2): 81-83.
- [16] 付文焕, 王斌, 施孝金. 注射剂中不溶性微粒相关研究现状及思考[J]. 上海医药, 2012, 33(21): 29-32.
- [17] 汪筠, 孙文武. 静脉输液不溶性微粒污染的实验研究[J]. 护理学杂志, 2006, 21(19): 72-74.
- [18] 王冰, 张梅英. 防范静脉输液中不溶性微粒危害的研究进展[J]. 上海护理, 2009, 9(1): 63-66.
- [19] 姜珊, 倪健. 中药注射液不溶性微粒的研究现状与再认识[J]. 中国药师, 2009, 12(10): 1465-1468.
- [20] 梁武英, 韩勇. 血栓通与3种溶媒配伍的稳定性观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(7A): 44-45.

Δ 基金项目: 中山市科学事业费项目(医疗卫生)(No.2015B1180)
* 副主任药师。研究方向: 临床药学主题模型构建与数据挖掘。
电话: 0760-88776108。E-mail: 13928105684@139.com

(收稿日期: 2016-08-22 修回日期: 2017-05-23)

(编辑: 张元媛)