

灯盏细辛注射液质量分析

丁野, 喻亮宇, 赵勇, 彭飞城, 童珂, 龙海燕, 李文莉

(湖南省药品检验所, 长沙 410001)

摘要: 灯盏细辛注射液为 2009 年国家药品评价性抽验品种之一, 于 1993 年首获云南省卫生厅批准, 先后经历由地方标准上升至部颁标准, 再升至药典标准。本文通过对 89 批次 59 个批号的灯盏细辛注射液的质量进行评价, 结果表明该品种的生产工艺较稳定, 总体质量较好。同时本文建议需进一步研究灯盏细辛标准提取物及指纹图谱; 重点关注患者长期使用灯盏细辛注射液前后的体内血铅水平; 加强过敏试验和降压物质的控制, 以提高本品临床使用的安全性; 进一步研究本品酚酸类成分的含量测定方法, 排除野黄芩苷等黄酮类成分的干扰, 建立一种准确、可行的方法对某几种主要的咖啡酰奎宁酸或该大类成分进行定量分析。

关键词: 灯盏细辛注射液; 质量分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)01-0195-06

Quality analysis of Injection *Erigerontis Herba*

DING Ye, YU Liang-yu, ZHAO Yong, PENG Fei-cheng, TONG Ke,
LONG Hai-yan, LI Wen-li

(Hunan Provincial Institute for Drug Control, Changsha 410001, China)

Abstract Injection *Erigerontis Herba* is one of the variety of inspection for national drug evaluation in 2009, issued firstly by Yunnan Provincial Bureau of Health in 1993, embodied by Drug Specifications Promulgated by the Ministry of Public Health P R China and then embodied by Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China. In this paper, the quality evaluation result of 89 samples involving 59 batches of Injection *Erigerontis Herba* shows that the product has steady process and good overall quality. As the same time, it is suggested that further study of the standard *Erigerontis Herba* extracts and fingerprint be necessary. Focuses on blood lead levels *in vivo* of the long-term use patients before and after using Injection *Erigerontis Herba* and strengthen the allergic tests and the step-down material control to improve the product safety of the clinical use. Further study an assay method of phenols excluding the interference of flavonoids such as scutellarin and build a precise and feasible method for determining the contents of caffeoyl quinic acid.

Key words Injection *Erigerontis Herba* quality analysis

1 基本信息

1.1 药品的历史沿革, 基本特性, 适应症或功能主治
灯盏细辛注射液曾用名“云南灯盏花注射液”。1993 年获云南省卫生厅批准, 按云南省药品标准滇 Q Ⅳ S162-1993 生产, 1998 年上升为部颁标准^[1], 规格为 2 mL (含总黄酮 9 mg) 和 10 mL (含总黄酮 45 mg), 2005 年收入中国药典^[2], 规格为每支装 2 mL 与每支装 10 mL 2 种。2009 年收入中国药典 2005 年版增补本, 将鉴别项中对照品名称

“1, 5-氧-二咖啡酰奎宁酸”修改为“1, 3-O-二咖啡酰奎宁酸”, 修订了总咖啡酸酯含量测定项下对照品溶液的配制方法, 其余均同中国药典 2005 年版一部。2010 年收入中国药典 2010 年版, 内容同中国药典 2005 年版增补本。

灯盏细辛注射液的有效成分主要包括 2 类, 一类是以野黄芩苷 (即灯盏花乙素, scutellarin) 为代表的黄酮类, 一类是由 1~2 分子咖啡酸与 1 分子奎宁酸缩合而成的咖啡酰奎宁酸 (酚酸类), 本品所含酚

酸类成分遇酸会产生沉淀^[3-5]。具有活血祛瘀、通络止痛之功效。用于瘀血阻滞、中风偏瘫、肢体麻木、口眼歪斜、语言蹇涩及胸痹心痛；缺血性中风、冠心病心绞痛见上述证候者。临床上有静脉注射、穴位注射及肌肉注射 3 种用药方式，静注时避免与 pH 过低的液体或药物配伍使用。

1.2 药品处方与生产工艺简述 本品曾收载于卫生部药品标准中药成方制剂第二十册，现收载于中国药典 2005 年版增补本（抽样样品执行标准为中国药典 2005 年版一部，二者的处方与工艺无变更），生产企业现执行的工艺为 2007 年国家局组织中药注射液工艺核查后的备案工艺，备案工艺与法定工艺的主要不同点：提取方法由渗漉法改为水提取法；对水提浓缩液的沉淀部分单独进行精制处理；省略喷雾干燥的工序。

1.3 近几年临床使用不良反应信息

2009 年 4 月初湖南省药品检验所以湘药检业函[2009]52 号文请求湖南省药品审评认证与不良反应监测中心协助查询该品种近年来临床上所发生的不良反应情况，经检索《全国药品不良反应监测网络数据库》及《泛珠三角不良反应网络管理平台》有关灯盏细辛注射液的不良反应报道为 15 例，主要表现为心悸（1 例）、皮疹（2 例）、瘙痒（2 例）、头晕头痛（6 例）、过敏样反应（3 例）、发热（2 例）、寒战（3 例）、胸闷（1 例）等。本品由部颁标准升为中国药典 2005 年版（执行日期为 2005 年 7 月 1 日）标准时的工艺发生了重大改变，其中有 7 例为 2005 年 7 月以后生产的样品，主要表现为心悸（1 例）、皮疹（1 例）、头晕头痛（5 例）、发热（1 例）、胸闷（1 例）等。

另据纪立伟等^[6]报道，本品不良反应主要表现在：①过敏反应：发热、皮疹、皮肤瘙痒、胸闷、憋气、呼吸困难等；②神经系统反应：头晕、头痛、肢体腰背疼痛、口周麻木等；③消化系统反应：腹痛、腹泻、恶心、呕吐等；④心血管系统：胸闷、心慌、血压降低、心动过速等；⑤血液系统反应：血小板异常。上述不良反应在本品首次用药或连续用药过程中均有出现。

1.4 药品生产及抽样基本信息

通过检索国家食品药品监督管理局药品数据库，灯盏细辛注射液现有生产企业 1 家，批准文号 2 个（国药准字 Z53021569-10 mL 皮，国药准字 Z53021620-2 mL 皮）。抽取的样品仅涉及 1 个批准文号（国药准字 Z53021569-10 mL 皮）。

在全国范围内的 26 个省、直辖市及自治区（除西

藏、四川、辽宁、甘肃、上海）共抽取样品 89 批次。其中省级地域 89 批（100%），县级及乡级地域均为 0 批；在经营公司抽样 4 批（4.6%），医疗机构（医院）抽样 81 批（93.1%），生产企业抽样 2 批（2.3%）。

2 依据现行标准检验结果及分析

2.1 现行质量标准及检验结果 本品现行标准为中国药典 2005 年版增补本第 91 页（执行日期为 2009 年 7 月 1 日），抽样样品执行标准为中国药典 2005 年版一部第 447 页，检验 89 批抽验样品，结果均符合规定，合格率 100%。

2.2 不同抽样地域（省）样品检验结果对比分析 经对 pH、含量测定（野黄芩苷及总咖啡酸酯）的数据进行对比分析，结果表明本品在现有的包装、运输及贮藏条件下，pH 与野黄芩苷含量 2 个指标在数值上表现有差异，而总咖啡酸酯含量相对较稳定，表明产品的质量存在批间差异，总体质量处于可控范围内。

2.3 不同样品保存条件对检验结果影响分析 中国药典 2005 年版一部灯盏细辛注射液项下规定本品的贮藏条件为“密封”，凡例中规定“凡贮藏项未规定贮存温度的系指常温（系指 10~30℃）”。本次抽验 89 批样品的抽样记录中标示的贮存温度在 11~26℃ 之间，均符合要求。从 89 批抽样样品选取不同抽样地点、不同保存条件下的同批号灯盏细辛注射液，从 pH、野黄芩苷含量及总咖啡酸酯含量进行对比分析，结果表明本品在常温下保存，其 pH、野黄芩苷含量及总咖啡酸酯含量与温度的变化无明显相关性，同时也表明本品在规定的贮存条件下放置，其质量稳定性较好。

3 开展的探索性研究

根据现行质量标准设置的检测项目，结合生产工艺及注射剂安全性控制等，对灯盏细辛注射液的氯化钠含量、渗透压、吐温-80 抗氧化剂、指纹图谱鉴别、炽灼残渣、总固体、降压物质、细胞毒性、过敏试验等进行了探索性研究，结果如下：

3.1 氯化钠及钠离子含量的探索性研究 采用滴定法测定 20 批样品的氯化钠含量及原子吸收法测定钠离子的含量，样品中氯化钠的含量分布在 7.2~8.8 mg·mL⁻¹（±8.0×10%）范围内。生产工艺中使用了少量的碳酸氢钠及氢氧化钠（均含钠离子），样品中钠离子的含量均略高于氯化钠中所含钠离子的量，结果合理。

3.2 乙醇残留量 采用毛细管气相色谱法测定本品中乙醇的残留量，20 批样品中乙醇残留量分布在 6.5~22.6 ng·mL⁻¹ 范围内，其最大值 22.6 ng·

mL^{-1} (即 0.002%), 远远低于中国药典 2005 年版二部附录 VIII P 残留溶剂测定法中乙醇残留量的限度 (0.5%) 的规定, 也低于文献 [7] 报道参麦注射液规定的限量 (0.02%)。

3.3 破坏实验 经参考国家药品审评中心发布的“化学药物稳定性研究技术指导原则”及有关文献, 对灯盏细辛注射液 (批号 20090641) 在高温 (105 °C, 8 h)、氧化剂 (30% 双氧水)、冻融 (-20 °C)、低温 (6 °C) 条件下进行破坏试验, 结果表明高温对灯盏细辛注射液破坏较严重, 主要表现在 pH 下降 (pH 由 6.82 下降至 6.21), 指纹图谱中各色谱峰峰面积变化较大 (峰面积的 RSD 大于 10% 的组分占 74%, 大于 20% 的组分占 47%, 大于 30% 的占 37%, 大于 40% 的组分占 16%, 大于 50% 的组分占 5%); 其次是氧化对样品有一定的破坏, pH 由 6.82 下降至 6.03 指纹图谱中各色谱峰峰面积的 RSD 超过 10% 的只有 1 个组分 (t_{R} 约 42 min)。低温和冻融条件对灯盏细辛注射液的稳定性基本没有影响。

3.4 影响因素试验 参照中国药典 2005 年版二部附录 XIX C 药物稳定性试验指导原则, 取灯盏细辛注射液 (批号 20090641) 分别置 60 °C、40 °C、光照 (4500 lx) 及暴露于空气中, 并于第 5 d 和第 10 d 取样测定, 结果表明灯盏细辛注射液在 60 °C 环境中放置 5 d 10 d 指纹图谱中各色谱峰峰面积变化较大, 峰面积的 RSD 大于 10% 的组分分别占 26% 及 52%; 而 40 °C、光照 (4500 lx) 及暴露于空气中等影响因素对样品指纹图谱中各色谱峰峰面积基本无影响。结合破坏性试验结果可知, 供试品在 60 °C 以上的温度条件下不稳定。

3.5 吐温 - 80 的筛查 经采用高效液相凝胶色谱法 (蒸发光散射检测器) 对 20 批样品中吐温 - 80 进行筛查, 结果均未检出 (方法检测限为 4 ng)。

3.6 重金属及有害元素考察 照铅、砷、汞、镉、铜测定法 (中国药典 2005 年版一部附录 IX B) 对 20 批样品中砷、汞、镉、铜残留量和 59 批样品中铅残留量进行了测定, 结果部分批次样品的铅残留量超过 12 $\mu\text{g}/\text{日}$, 其余均符合要求 (注: 中药注射剂中“重金属及有害元素残留量检查”指导原则 (讨论稿) 中规定的限量为铅 12 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、镉 3 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、砷 6 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、汞 2 $\mu\text{g}/\text{日}$, 铜不作要求)。综上所述, 建议生产企业进一步考察灯盏细辛注射液、中间体、灯盏细辛药材及提取溶剂 (水) 等辅料中铅元素的残留原因, 以便更好地控制。

3.7 钾离子 经采用原子吸收法对 20 批灯盏细辛

注射液中钾离子进行测定, 结果分布 0~6.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内, 远低于 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (中国药典 2005 年版一部附录 IX S), 与比浊法的测定结果相吻合。

3.8 渗透压 中国药典 2005 年版二部附录 IX G 渗透压摩尔浓度测定法推荐正常人体血液的渗透压摩尔浓度范围为 285~310 $\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$; 中国药典 2010 年版一部附录“中药注射剂渗透压摩尔浓度测定法 (讨论稿)”拟定的限度为: 静脉滴注型为 260~330 $\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、肌内注射型为 140~830 $\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。经用 STY-1 渗透压测定仪, 按中国药典 2005 年版二部附录 IX G 渗透压摩尔浓度测定法考察了所有 89 批次灯盏细辛注射液的渗透压摩尔浓度, 结果在 274~315 $\text{mOsmol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 范围内, 基本等渗, 均符合要求。

3.9 抗氧化剂筛查 灯盏细辛注射液中主含酚酸类及黄酮类等成分, 结构上多含酚羟基, 易被氧化, 中药注射剂常用抗氧化剂有抗坏血酸、亚硫酸钠、硫代硫酸钠等。经对 20 批样品中抗坏血酸 (高效液相色谱法) 及亚硫酸盐 (化学反应法) 等抗氧化剂进行初步筛查, 结果均未检出。

3.10 炽灼残渣与总固体 考察了 20 批样品的炽灼残渣、总固体的含量。结合前述氯化钠的含量, 结果表明, 本品各批次的炽灼残渣、总固体的含量分布均匀, RSD 均小于 5%。但总固体与炽灼残渣的差值差异较大 (RSD 达 20%), 表明本品各批次的总有机量差异较大, 也佐证本品各批次间的有效成分不均匀。炽灼残渣与氯化钠的差值差异较大 (RSD 达 16%), 表明本品各批次的无机盐 (酸) 等辅料的用量也不一致。同时也反应出本品现行的生产工艺通过调控终端产品总咖啡酸酯及野黄芩苷的含量是有缺陷的, 仅是为了满足质量标准而设置的控制点。

3.11 指纹图谱鉴别

本品为药材经提取制成的制剂, 所含成分较多, 为了增强产品的可控性, 参照企业提供的指纹图谱研究资料考察了 20 批样品的指纹图谱, 结果相似度在 0.95 以上, 见图 1。

图 2-A 为生产企业提供的指纹图谱标准共有模式, 将 9~20 min 区域划为 A 区, 22~45 min 划为 B 区, 50 min 以后区域划为 C 区。图 2-B 由本次抽验样品中的 20 批灯盏细辛注射液生成的指纹图谱共有模式, 对比图 2-A 与图 2-B 二者在 C 区的指纹峰稍有不同, 原因可能是批号为 20071234 与 20080843 的样品缺失 13 号峰。

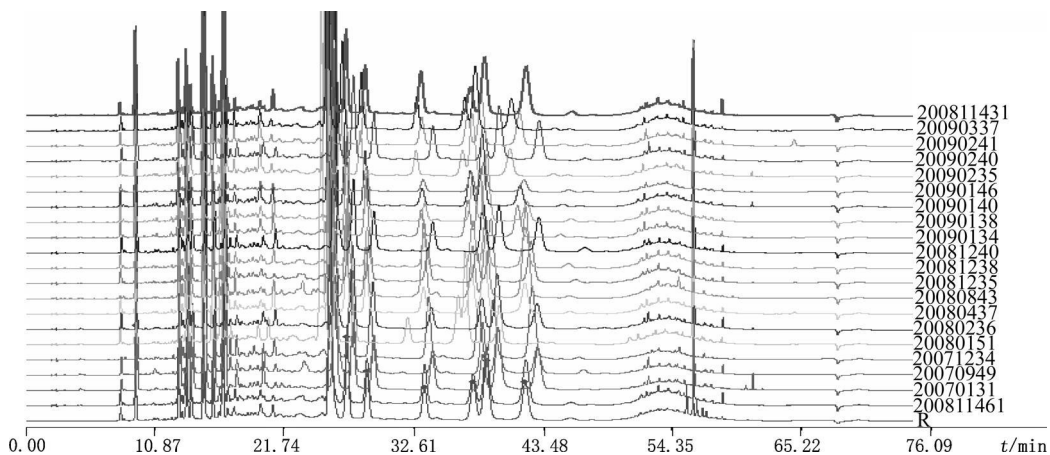


图 1 20批灯盏细辛注射液的指纹图谱

Fig 1 Fingerprint of 20 batches of Injection Erigerontis Herba

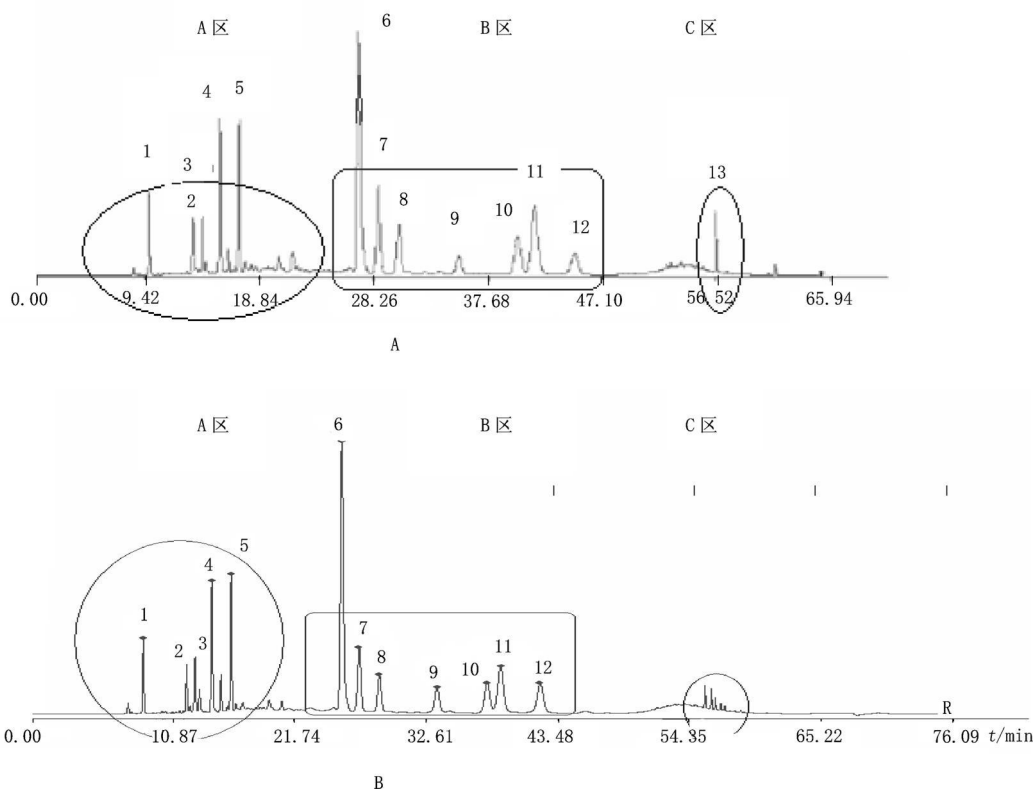


图 2 企业提供的灯盏细辛注射液指纹图谱标准共有模式 (A) 及 20批灯盏细辛注射液生成的指纹图谱共有模式 (B)

Fig 2 Fingerprint standard common pattern provided by company (A) and generated model fingerprint of 20 batches of Injection Erigerontis Herba (B)

1 3-O-咖啡酰奎宁酸 (3-O-caffeoyl quinic acid) 2 绿原酸 (chlorogenic acid) 3 未知 1 (unknown 1) 4 未知 2 (unknown 2) 5 1,3-二咖啡酰基奎宁酸 (1,3-dicafeoyl quinic acid) 6 野黄芩苷 (scutellarin) 7 3,4-二咖啡酰基奎宁酸 (3,4-dicafeoyl quinic acid) 8 3,5-二咖啡酰基奎宁酸 (3,5-dicafeoyl quinic acid) 9 飞蓬酯乙 (erigeron ester B) 10 灯盏甲素 (4'-hydroxy baicalarin-7-O-β-D-pyrangluconate methyl ester) 11 4,5-二咖啡酰基奎宁酸 (4,5-dicafeoyl quinic acid) 12 未知 3 (unknown 3) 13 未知 4 (unknown 4)

运用一测多评技术来评价灯盏细辛注射液中多种化合物的含量,因涉及的成分较多,很难得到各种成分相对稳定的校正因子。建议生产企业将指纹图谱检测项目列入企业内控标准,以更好地控制产品质量。

3.12 过敏性试验、刺激性试验、降压物质及细胞毒

性试验

3.12.1 过敏性试验 经对本品的过敏方法进行的研究,建立过敏试验方法:取本品,依法检查(中国药典 2005年版二部附录 XI K)。剂量致敏液 1 mL,攻击液 2 mL(剂量比药典剂量大 1 倍)。经对所有抽验的 59 批样品中进行过敏反应检查,结果,所有

动物均正常生长, 静注后 30 min 内, 均无过敏反应出现。

3.12.2 刺激性试验

3.12.2.1 血管刺激性试验 经对抽验样品中的 12 批进行血管刺激性试验, 结果家兔左右耳肉眼观察注射部位均无异常, 血管无充血, 周围组织无水肿等现象。

3.12.2.2 肌肉刺激性试验 经对所有抽验的 59 批样品进行肌肉刺激性试验, 结果除肌内注射供试品溶液 2.0 mL 股四头肌偶有轻度充血外, 其余均未见异常。

3.12.3 降压物质 经按中国药典 2005 年版二部附录 X I G 降压物质检查法试验, 选取了 5 只猫分别对抽验样品中的 23 批样品进行降压物质检查, 剂量按 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。结果 23 批样品均稍有降压。降压幅度均比对照品磷酸组胺 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的一半要小。按药典方法判断, 均符合规定。另外, 湖南省药品检验所承担的国家科技支撑计划课题“灯盏花素注射液的安全标准研究”(课题编号 2006BA II4B01) 结果表明灯盏花素中存在某种降压物质。注射用灯盏花素已将降压物质的检查收入质量标准中(中国药典 2005 年版增补本), 也表明由灯盏细辛提取的灯盏花素(含野黄芩苷 $\geq 98.0\%$) 中可能含有某种降压物质。

3.12.4 细胞毒性试验 经按体外细胞毒性试验 GB/T 16886.5 对抽验样品中的 10 批样品进行试验, 结果 10 批灯盏细辛注射液原液的细胞毒性分级为 3 至 4 级, 均有一定的细胞毒性。当灯盏细辛注射液原液稀释 512 倍后, 其 RGR 分级为 1 级, 无细胞毒性。结果说明该产品的生产工艺比较稳定, 其体外细胞毒性无明显差别。

3.13 热原 现行法定标准规定的注射剂量为: 按家兔体重每 1 kg 注射 1.6 mL。根据对剂量进行换算, 人日用量静脉滴注为 80 mL, 成人体重按 60 kg 计算, 即为人日用量为 1.33 mL/kg/日 , 原标准家兔日用量为 1.6 mL/kg/日 , 与人日用量相近。该剂量的设定不合理, 热原剂量一般为人用量的 2~5 倍(即 $2.6 \sim 6.5 \text{ mL/kg/日}$)。对所有抽验的 89 批样品进行检测, 剂量按家兔体重每 1 kg 注射 3 mL(原标准 1.6 mL), 结果均符合规定。经与生产企业沟通, 其内控标准也是按家兔体重每 1 kg 注射 3 mL 进行检查的, 故建议将质量标准中规定的家兔注射剂量调整为 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

4 通过质量分析发现的主要问题

4.1 总咖啡酸酯 选用 1, 3-*O*-二咖啡酰奎宁酸对照品作对照的理由不充分; 灯盏细辛注射液中除了有 1, 3-*O*-二咖啡酰奎宁酸, 还有其他黄酮类、咖啡酰类等多种化合物, 这些成分在 305 nm 处均有紫外吸收, 所以采用紫外分光光度法测定总咖啡酸酯的含量时不仅是测咖啡酰酯类成分的紫外吸收, 还包括测野黄芩苷等其他类成分紫外吸收的总和, 因此, 选用 305 nm 作为测定波长缺乏科学性与合理性。

4.2 原材料, 生产工艺, 配方和包装材料方面 原材料(灯盏细辛): 本品以菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant) Hand - Mazz 的干燥全草为原料精制而成, 主要分布于云南。夏、秋二季采挖, 除去杂质, 晒干备用。以前均为野生品投料; 目前生产用料主要来源于野生品, 并逐步引入人工种植的灯盏细辛药材进行投料。现行药典标准以及生产企业的内控标准(供注射剂投料用)均未对重金属及有害元素进行控制。

4.3 重金属及有害元素与不良反应的相关性 根据原子吸收法考察灯盏细辛注射液中重金属及有害元素残留量的结果, 有 22 批样品中铅元素残留量较高。据查, 我国职业性慢性铅中毒诊断标准(Diagnostic Criteria of Occupational Chronic Lead Poisoning) GBZ37-2002 中规定血铅 $\geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 为观察对象(有密切铅接触史, 无铅中毒的临床表现)、血铅 $\geq 600 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 为轻度中毒。现以 22 批样品最高的铅元素残留量 ($47.8 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$) 计算, 一个患者(体重按 50 kg 计, 血液量按体重的 8% 计) 经按最大使用量注射灯盏细辛注射液 1 d 后血铅浓度为 $12 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 远低于 $400 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。另据文献报道, 灯盏细辛注射液的不良反应在首次用药与连续用药时均有出现。因此, 本品的不良反应与其铅元素残留量的相关性可能较小。

4.4 有效成分的均匀性与稳定性 本次质量评价的结果表明其 pH 与野黄芩苷含量存在批间差异, 且 pH 有呈现下降的趋势。由于生产工艺中使用加入灯盏细辛注射液提取物及灯盏花乙素来调节野黄芩苷及总咖啡酸酯的含量, 导致本品中有效成分的均匀性有待进一步改善。另外, pH 呈现下降的趋势表明本品在贮存期间的有效成分在发生改变, 这种改变是否对本品的安全性与有效性构成影响以及何种方向的影响

有待进一步研究。

4.5 炽灼残渣、总固体及氯化钠三者的统计分析结果表明,本品各批次的炽灼残渣、氯化钠及总固体的含量分布均匀, RSD均小于 5%。但总固体与炽灼残渣的差值差异较大(RSD达 20%),表明本品各批次的总有机物量差异较大,也佐证本品各批次间的有效成分不均匀。炽灼残渣与氯化钠的差值差异较大(RSD达 16%),表明本品各批次的无机盐(酸)等辅料的用量也有差异。同时也反应出本品现行的生产工艺通过调控终端产品总咖啡酸酯及野黄芩苷的含量是有缺陷的,仅是为了满足质量标准而设置的控制点。

5 总体评价及建议

本次全国药品评价抽验共抽到灯盏细辛注射液 89批(独家品种),分布于全国 26个省、直辖市的省级城市;各类抽样单位抽到的样品数为:生产企业 2批,流通领域 4批,医疗单位 81批,此次抽验覆盖面较广,代表性较强,在一定程度上反映了灯盏细辛注射液的总体水平。经按现行标准检验 89批样品,合格率为 100%。综合检验结果可以看出,灯盏细辛注射液的生产工艺较稳定,总体质量情况较好;现行检验标准在检验方法、项目的设置、限度的设定等方面是可行的,对灯盏细辛注射液的安全性、可靠性、有效性是基本可控的。

根据探索性研究的实验结果,为了更好地控制灯盏细辛注射液的质量,保证其药品质量的批间稳定性及安全性,提出以下几点建议:

5.1 质量标准

5.1.1 指纹图谱 建议研究灯盏细辛标准提取物,参照指纹图谱研究资料建立高效液相色谱法的指纹图谱。

5.1.2 检查 建议增加重金属及有害元素的检查,方法参照现行版中国药典;建议修订热原的注射剂量,将现行标准规定的家兔注射剂量 $1.6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 调整为 $3.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$;建议对过敏试验和降压物质的检查方法继续进行研究,收订于质量标准中或作为企业的内控标准,以提高本品临床使用的安全性。

5.1.3 含量测定 建议进一步研究本品酚酸类成分的含量测定方法,排除野黄芩苷等黄酮类成分的

干扰,建立一种专属、可行的方法对某几种主要的咖啡酰奎宁酸或该大类成分进行定量分析。

5.2 生产工艺 建议将本品改用有效部位投料,分别提取以野黄芩苷为代表的黄酮类及以咖啡酰奎宁酸为主的酚酸类,再按一定的比例进行勾兑投料生产,更有利于本品内在质量趋向均一。

5.3 原料 建议灯盏细辛药材的企业内控标准中增加重金属及有害元素的检查。

5.4 药品安全性再评价 据文献报道^[8],人体血液中铅含量过高会引起各种肌体反应症状与本品临床上出现的不良反应症状存在相似之处,故建议重点关注长期使用灯盏细辛注射液前后患者的血铅水平。

参考文献

- 1 Drug Specifications Promulgated by the Ministry of Public Health P.R. China(卫生部药品标准). Chinese Traditional Patent Formulation(中药成方制剂). Vol 20(第 20册). 1998. 105
- 2 ChP(中国药典). 2005 Vol I (一部): 447
- 3 Lü Shu-hua(吕曙华), XIE Jun-bo(解军波), Lü Gui-bao(吕归宝). Research advances of Erigerontis Herba(灯盏细辛的研究进展). *Tianjin Pharm* (天津药学), 2003, 15(2): 46
- 4 LILi(李丽), LIU Dong-yang(刘东阳), JIANG Ji(江骥), et al. Pharmacology research advances of scutellarin(灯盏细辛药理学研究进展). *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2006, 37(8): Appendix 9
- 5 ZHAO Yu(赵昱), ZHAO Jun(赵军), LIXiang-ping(李湘萍), et al. Advances in caffeoylquinic acid research(咖啡酰奎宁酸类化合物研究进展). *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2006, 31(11): 869
- 6 JI Li-wei(纪立伟), ZHANG Ya-tong(张亚同), LIN Xin(林鑫), et al. Analysis of the use of Deng-zhan-xi-xin injection in Beijing Hospital(北京医院使用灯盏细辛注射液情况分析). *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2009, 25(4): 355
- 7 HAN Hai(韩海). Limit test of residual ethanol and ethyl acetate in Shemai injection with capillary gas chromatography(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 Jinan Univ (Nat Sci Med Ed)* (暨南大学学报 自然科学与医学版), 2005, 26(3): 446
- 8 FENG Nian-lun(冯念伦), FAN Wei-hua(范卫华), LIU Bing-bing(刘冰冰), et al. Toxic mechanism of lead and analysis of atomic absorption spectrometry on clinical lead in blood(铅的毒性机理及临床血铅的原子吸收光谱法分析). *Chin Med Equip J* (医疗卫生装备), 2008, (3): 97

(本文于 2010年 2月 25日收到)