

注射用清开灵(冻干)质量控制研究进展

王芳^{1,2}, 杜鹏³, 茅向军²

(1. 遵义医学院, 贵州 遵义 563000; 2. 贵州省食品药品检验所, 贵州 贵阳 550004;

3. 贵阳医科大学附属医院, 贵州 贵阳 550004)

摘要: 查阅关于清开灵有关的文献资料, 依据“中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)”和《中国药典》2015年版相关要求规定, 对清开灵的研究现状、指纹图谱、含量测定及重金属测定进行归纳总结, 为注射用清开灵(冻干)的质量标准提升研究提供参考依据。

关键词: 清开灵; 指纹图谱; 含量测定; 重金属

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.049

Advance on the progress in quality of Qingkailing injection (lyophilized)

WANG Fang^{1,2}, DU Peng³, MAO Xiangjun²

(1. Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China;

2. Guizhou Provincial Food and Drug Inspection Institute, Guiyang, Guizhou 550004, China;

3. The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

Abstract: The literature about Qingkailing were searched. According to “the requirements of fingerprint research of Chinese herbal injection technology (Provisional)” and 2015 edition of China Pharmacopoeia requirements, research status of Qingkailing, fingerprint content determination and determination of heavy metals were summarized, which to provide reference for the improvement of the quality standard of Qingkailing (lyophilized).

Key words: Qingkailing; Fingerprint; Assaying; Heavy metal

清开灵是国家中药保护品种, 由胆酸、猪去氧胆酸、水牛角、黄芩苷、金银花、栀子、板蓝根和珍珠母等8味药材组成。在病毒感染性疾病的治疗方面独树一帜, 发挥了西药不可替代的作用, 被誉为中药的“抗生素”^[1]。但该组方中药味较多、化学成分复杂, 质量不易控制, 随着临床应用的日益广泛, 发现与其使用说明书中未提及的不良反应报告也逐渐增多^[2]。据国家食品药品监督管理总局网站2015年不良反应数据公示, 清开灵注射剂居于榜首。因而, 提高清开灵的质量标准刻不容缓。

1 质量标准研究

1.1 现行质量标准 注射用清开灵(冻干)现行标准为: YBH02472003-2006(Z), 由国家食品药品监督管理局颁布实施。但该标准仅对含氮量、黄芩苷、栀子苷、绿原酸和胆酸单一指标进行含量测定, 但有时即使含量测定符合相关规定, 仍难以保证清开灵的质量安全, 应增加其它质量控制方法进一步确保该制剂的安全有效。

1.2 清开灵质量标准国内外研究现状 目前针对清开灵质量控制方面的研究已有报道, 其中研究清开灵君药中胆酸类成分的文献较多, 但大多是针对胆酸和猪去氧胆酸的定量研究^[3-7]。张加余等^[8]研究清开灵注射液中胆汁酸类成分的ESI-MS/MS裂解规律, 快速鉴定了14个胆汁酸类成分。Zhang等^[9]采用液相-飞行时间质谱(LC/TOF-MS)联用技术和液相色谱-离子阱质谱法(LC/ion trap MSn)将清开灵注射液中33种化学成分完全检测出来。江英桥^[10]采用LC-MS法分析清开灵注射液的有效成分, 鉴定了21个峰; 严诗楷等^[11]采用HPLC/ELSD指纹图谱技术结合星座图聚类法, 测定不同厂家的18批清开灵注射液的指纹图谱, 并评价产品质量。严诗楷等^[12]应用高效液相色谱-二极管阵列检测器-蒸发光散射检测器联用技术同时测定清开灵注射液中的五类有效成分。

1.3 指纹图谱 清开灵的质量控制一般采用黄芩苷等指标成分含量测定的方法, 但有时即使含量测定符合规定, 产品质量仍得不到有效控制^[13]。指纹图谱具有专属性强、稳定性好、重现性好等优点, 可以从整体较全面地表征被测样品主要化学成分的特征, 经过多年的发展和应用, 目前是公认的最适合中

基金项目: 贵州省中药现代化科技产业研究开发专项(黔科合中药字[2013]5026号)

通信作者: 茅向军, 男, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为食品药品质量控制, E-mail: 1074459931@qq.com

药及天然药物物质质量控制的手段之一^[14]。其中高效液相色谱法以选择性高、分析速度快、应用范围广等特点已成为中药指纹图谱技术的首选方法^[15]。然而采用 HPLC/DAD 获取的指纹图谱,只获取了一个波长下的色谱数据,信息资源没有充分展现出来。采用主成分分析法将不同波长下检测的数据多维融合成一张色谱图谱,构建的二维指纹图谱可以保障数据损失最小,充分体现色谱和光谱的多维信息。

1.4 多指标含量测定 对清开灵质量标准及控制要点进行研究,主要药效成分含量的高低是反映清开灵药效强弱的指标。明确药效成分,完善质量标准,对有效成分进行定性定量分析,是控制清开灵质量安全的关键。传统指标仅选取 1~2 种有效成分进行含量测定的方法控制是远远不够的,考虑清开灵中主要药效成分及药理活性,采用中药指纹图谱与多指标含量测定相结合可全面控制清开灵的质量。张倩等^[16]采用“一测多评”法同时测定清开灵注射液 6 种绿原酸类成分的量。

1.5 重金属及有害元素质量控制 清开灵中重金属及有害元素的残留可能是导致清开灵不良反应发生的原因之一,《中国药典》2015 年版规定以 Pb、Cd、As、Hg、Cu 为代表的重金属测定。Pb、Hg 中毒严重影响中枢神经系统和造血系统;Cd 可引起心血管疾病以及肾衰竭,提高癌症发生的危险^[17]。As 有剧毒,严重可致死亡,高浓度的 Cu 会引起肝肾坏死^[18]。刘潇潇^[18]、胡京红^[19]、施晓光^[20]等将待测样品微波消解,采用 ICP-MS 法测定清开灵中重金属及有害元素的同时测定,该方法简单易行且灵敏度高,各元素在各自的线性浓度范围内线性关系良好,可同时快速测定样品中多种元素的含量。

2 药理作用

清开灵当前临床多用于病毒性感冒、上呼吸道感染、急性咽炎、急性气管炎、急性化脓性扁桃体炎、高烧等病症^[21]。现代药理学研究认为,清开灵对脑、心、肝、肺等器官均有作用。主要表现为:通过抑制发热介质的生成,促进解热物质的释放,缓解由于内生热原和中枢发热介质引起的产热效应^[22]。通过对白细胞渗出的减少及对白细胞枯附的抑制从而发挥免疫调节作用^[22],可通过减少脑出血患者脑细胞的损伤,改善脑局部血流,加快修复脑血管内皮细胞从而改善脑循环和脑细胞功能,保护脑组织^[23-24];可促进肝细胞的恢复和再生从而起到保护肝细胞作用^[25];可与大环内酯类抗菌药物联合从而提高对金黄色葡萄球菌的抗菌效果^[26];目前临床应用最多的主要是发热和中风。

3 不良反应

清开灵不良反应通常以过敏反应为主,还有消化系统和血管刺激的反应。有文献报道,该药不良反应的发生与患者年龄、原患疾病、发生时间等因素有关^[27]。处方中水牛角和珍珠母水解后产生的氨基酸在体内也会激发某些敏感抗体引起过敏反应,清开灵中绿原酸与人体血清蛋白的结合产物具有高度的致敏活性,黄芩苷和胆酸类成分也有一定致敏作用^[28]。为最大限度的避免不良反应的发生,在用药前应详细询问病人的过敏史,同时还需进行皮试试验;医师应严格遵守《中药注射剂临床使用基本原则》最好单独使用^[29-30]。

4 总结

中药注射剂不良反应发生率一直居高不下,从指纹图谱的角度考察清开灵(冻干)可以较全面评价清开灵的质量,采用多波长多维指纹图谱进行分析可以全面表征清开灵的各个成分信息,采用“多指标含量测定”可以快速、准确的评价清开灵的质量。

参考文献

- [1] 苏建坤. 清开灵注射液中氨基酸类成分含量测定方法研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [2] 肖树雄,李冰雪. 中药注射液安全性问题及质量控制探析[J]. 中国药师,2009,12(7):955-957.
- [3] 程晓慧,杨清. HPLC-ELSD 法测定清开灵中胆酸的含量[J]. 中医学报,2009,37(4):66-67.
- [4] 江英桥. HPLC-ELSD 法测定清开灵注射液中胆酸和猪去氧胆酸的含量[J]. 中国药品标准,2006,7(4):31-33.
- [5] 杨利伟,刘潇潇,巩珺,等. 清开灵系列品种中胆酸和猪去氧胆酸的通用检测方法研究[J]. 中国药房,2012,23(35):3340-3342.
- [6] 刘国文,刘密新,吴筑平,等. 中药复方“清开灵注射液中胆酸类物质的液相色谱、质谱、质谱分析[J]. 分析化学研究报告,2001,29(6):621-624.
- [7] 曹进,徐燕,王义明,等. 清开灵注射液中三种胆酸含量测定方法比较[J]. 中成药,2003,25(9):705-708.
- [8] 张加余,张倩,张红霞,等. 清开灵注射液中 14 种胆汁酸的 HPLC-ESI-MS/MS 快速鉴定[J]. 中国中药杂志,2013,38(7):990-994.
- [9] ZHANG HY, HU P, LUO GA, et al. Screening and identification of multi-component in Qingkailing injection using combination of liquid chromatography /time-of-flight mass spectrometry and liquid chromatography /ion trap mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta,2006,57(2):190-200.
- [10] 江英桥. LC-MS 法分析清开灵注射液的有效成分[J]. 中药材,2006,29(6):611-612.
- [11] 严诗楷,辛文峰,王义明,等. HPLC/ELSD 指纹图谱和星座图聚类法在清开灵注射液质量评价中的应用[J]. 药学报,2005,40(9):842-845.