

引用本文:许红,李国春,尹加珍,等.国产伏立康唑调配方法优化及其稳定性研究[J].安徽医药,2022,26(11): 2213-2217.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.021.



◇ 药学研究 ◇

国产伏立康唑调配方法优化及其稳定性研究

许红,李国春,尹加珍,刘龙梅,李欣欣

作者单位:西南医科大学附属中医医院静脉用药调配中心,四川 泸州 646000

通信作者:李国春,女,主任药师,研究方向为静脉用药调配中心管理和临床药学,Email:951374839@qq.com

基金项目:泸州市指导性科技计划项目;西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合课题(2018XYLH-012);

西南医科大学课题(2018-ZRQN-059)

摘要: **目的** 筛选注射用伏立康唑的最优调配方法及配伍溶媒,确保用药安全、有效,提高静脉用药调配中心(PIVAS)药品调配的工作效率。**方法** 采用3种不同的调配方法,方法A按说明书方法;方法B专用溶剂反复冲洗西林瓶约6~7次至溶液澄清透明;方法C注入专用溶剂,强力振荡至溶液澄清透明;并检测各调配方法下药品的残留量、成品输液质量及各调配方法所耗时间;以及模拟成品输液运送过程,观察不同条件下配伍液的外观,检测其pH值、不溶性微粒数和伏立康唑含量变化。**结果** 三种调配方法下,残留量合格率均为100%,方法A、B、C组残留量分别为 $(0.004\ 3\pm 0.000\ 1)\text{g}$ 、 $(0.004\ 2\pm 0.000\ 1)\text{g}$ 、 $(0.004\ 0\pm 0.000\ 0)\text{g}$,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);方法A、B、C组调配时间分别为 $(33.616\ 0\pm 0.887\ 3)\text{s}$ 、 $(2.648\ 0\pm 0.428\ 8)\text{s}$ 、 $(1.670\ 0\pm 0.326\ 9)\text{s}$,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。选用5%葡萄糖注射液作为溶媒,三种调配方法下所得配伍液在8 h内,其外观、pH值、不溶性微粒、主药百分含量均符合规定;与0.9%氯化钠注射液配伍,则0.5 h开始出现浑浊,药物析出结晶,2 h百分含量下降至86.16%;模拟成品输液运送过程,轻度、强度振摇下的配伍液分别在1.5 h和1 h开始出现浑浊,药物析出结晶,轻度振摇下其百分含量在3 h下降至89.41%,强度振摇下其百分含量在1.5 h下降至88.84%。**结论** 临床应选择5%葡萄糖注射液作为注射用伏立康唑的溶媒,成品输液在8 h内稳定;为提高药品的调配效率,采用调配方法C专用溶剂溶解后,选择强力振荡至西林瓶内溶液澄清透明的调配方法;成品输液避免振摇。

关键词: 伏立康唑; 溶剂; 调配方法; 稳定性; 残留量; 高效液相色谱法

Optimization and stability of the domestic voriconazole preparation method

XU Hong, LI Guochun, YIN Jiazhen, LIU Longmei, LI Xinxin

Author Affiliation: Pharmacy Intravenous Admixture Service, TCM Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Abstract: **Objective** To screen the optimal formulation method and compatible solvent of voriconazole for injection, to ensure the safety and effectiveness of the drug, and to improve the work efficiency of drug dispensing in the intravenous drug dispensing center (PIVAS). **Methods** Three different dispensing methods are adopted. Method A follows the instructions; Method B: Rinse the vial repeatedly with special solvent approximately 6~7 times until the solution is clear and transparent; Method C: inject special solvent and vigorously shake until the solution is clear and transparent. Meanwhile, the residual amount of the drug under each dispensing method, the quality of the finished product infusion and the time consumed by each dispensing method were detected, the delivery process of the finished product infusion was simulated, observe the appearance of the compatibility solution was observed under different conditions, and the pH value, the number of insoluble particles and the content of voriconazole were detected. **Results** Under the three preparation methods, the qualified rate of residues was 100%, and the residues of methods A, B and C were $(0.004\ 3\pm 0.000\ 1)\text{g}$, $(0.004\ 2\pm 0.000\ 1)\text{g}$, $(0.004\ 0\pm 0.000\ 0)\text{g}$, respectively. There was no significant difference between groups ($P>0.05$); the deployment times of methods A, B and C group were $(33.616\ 0\pm 0.887\ 3)\text{s}$, $(2.648\ 0\pm 0.428\ 8)\text{s}$, $(1.670\ 0\pm 0.326\ 9)\text{s}$, the difference was statistically significant between groups ($P<0.05$). 5% glucose injection is selected as the solvent, and the compatibility solution obtained under the three dispensing methods is within 8 hours. Its appearance, pH value, incompatible particles, and percentage of main drug all meet the regulations. Compatible with 0.9% sodium chloride injection, turbidity began to appear at 0.5 h, the drug precipitated and crystallized, and the percentage decreased to 86.16% in 2 h. At this time, simulating the delivery process of the finished product infusion, the compatibility solution under mild and strong shaking began to appear turbid at 1.5 h and 1 h, respectively, and the drug precipitated and crystallized, and its percentage decreased to 89.41% at 3 h under mild shaking, and its percentage decreased to 88.84% in 1.5 h under intense shaking. **Conclusions** In clinical practice, 5% glucose injection should be selected as the solvent of voriconazole for injection, and the finished product infusion should be stable within 8 hours. To improve the dispensing efficiency of the drug, the special solvent in dispens-

ing method C, a dispensing method that vigorously shakes the solution in the vial until the solution is clear and transparent after dissolving is chosen. Avoid shaking the finished product infusion.

Key words: Voriconazole; Solvents; Dispensing method; Stability; Residual amount; HPLC

伏立康唑(Voriconazole)属于第二代广谱的三唑类抗真菌药物,该药物主要通过与其真菌细胞色素P450结合,有效抑制真菌羊毛甾醇14 α -甾醇去甲基化酶的活性,干扰细胞膜脂质的合成,从而破坏细胞膜的功能和结构,使细胞的通透性发生改变,最终导致真菌细胞死亡,以发挥对病原体感染的免疫作用。对念珠菌、曲霉菌、隐球菌及一些不常见的霉菌都有较好的抗菌活性,具有抗菌效力强、抗菌谱广的特点^[1-3]。也有文献报道,两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染病人的临床治疗效果明显优于单独使用伏立康唑,但应注意控制剂量,并监测肾功能^[4]。

由于伏立康唑水溶性差,在生产制备时,提高其溶解度成为首要解决问题。目前临床上常用的国产注射用伏立康唑有两种,分别是以羟丙基- β -环糊精为增溶剂,和以乙醇和丙二醇的混合液为专用溶剂^[5]。我院使用的注射用伏立康唑配有专用溶媒5 mL,其成分为乙醇、丙二醇各2.5 mL的混合液。其说明书要求将5 mL专用溶媒加入伏立康唑粉针剂瓶,强力振荡药瓶30 s,静置30 min,再强力振荡30 s,确认药物粉末完全溶解,溶液澄清,无任何细小结晶。用5%葡萄糖注射液稀释(如果病人不能耐受葡萄糖,也可以选用0.9%氯化钠注射液)。但在静脉用药调配中心实际操作过程中,若调配方法操作不当,和配伍0.9%氯化钠注射液时,仍然会产生配伍液浑浊,析出药物结晶的情况;且按说明书调配方法耗时较长,不利于工作效率的提高。为此,本实验自2020年6—9月对注射用伏立康唑的溶媒配伍和调配方法进行考察。

1 材料

1.1 仪器 日本岛津高效液相色谱仪(LC-20AT泵、ELSD检测器、CTO-10AS进样器、LcSolution色谱工作站);AUW120D十万分之一电子天平(日本岛津);JP全数字超声波发生器(武汉嘉鹏电子有限公司);GWF-8JD型智能微粒检测仪(天津天河分析仪器有限公司);KJ-202型振荡器(江苏康健医疗用品有限公司)。

1.2 试药 伏立康唑对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号137234-62-9,纯度98.0%)注射用伏立康唑(四川美大康华康药业有限公司,规格为0.1克/支,批号18120419),药品自带专用溶媒[四川美大康华康药业有限公司,规格为5毫升/支(乙醇、丙二

醇各2.5 mL),专用溶媒批号18120816];0.9%氯化钠注射液(四川科伦,规格为100毫升/瓶,批号W219050509,溶媒);5%葡萄糖注射液(四川科伦,规格为100毫升/瓶,批号N19060306A,溶媒);甲醇、乙腈为色谱纯。

2 方法

2.1 色谱条件 色谱柱:ODS-SP C₁₈柱(150 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:0.02 mol/L醋酸铵缓冲液(醋酸调pH至4.0±0.3)-甲醇-乙腈(55:15:30);流速:1.00 mL/min;柱温:35 $^{\circ}$ C;检测波长256 nm;进样量:10 μ L。

2.2 对照品贮备液的制备 精密称取伏立康唑对照品0.050 34 g,置25 mL容量瓶,流动相溶解并定容至刻度,超声混匀,制得浓度2.013 6 g/L的伏立康唑对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

2.3.1 调配方法考察 调配方法A:按注射用伏立康唑说明书调配方法:取注射用伏立康唑2支,分别将5 mL专用溶媒加入伏立康唑粉针剂瓶,强力振荡30 s,静置30 min,再强力振荡30 s,确认药物粉末完全溶解,溶液澄清,无任何细小结晶(用时约33分25秒)。取溶解液分别缓慢加入45 mL 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液中,轻摇混匀,分别得配伍液1、配伍液2。

调配方法B:取注射用伏立康唑1支,将5 mL专用溶媒加入伏立康唑粉针剂瓶,反复冲洗(约6~7次)至溶液澄清透明,无任何细小结晶(用时约2分48秒)。取溶解液缓慢加入45 mL 5%葡萄糖注射液中,轻摇混匀,得配伍液3。

调配方法C:取注射用伏立康唑1支,将5 mL专用溶媒加入伏立康唑粉针剂瓶,强力振荡至溶液澄清透明,无任何细小结晶(用时约1分42秒)。取溶解液缓慢加入45 mL 5%葡萄糖注射液中,轻摇混匀,得配伍液4。

分别从配伍液1~4中吸取1.0 mL置20 mL容量瓶,用相对应溶媒定容,轻摇混匀,得供试品1~4。

2.3.2 振荡作用对配伍液的考察 取注射用伏立康唑2支,分别将5 mL专用溶媒加入伏立康唑粉针剂瓶,用方法C进行调配。为考察成品运送过程中可能受到的外力振荡作用,故将调配好的配伍液放置于振荡器上,进行轻度、强度两个挡位的振荡,分别得配伍液5、配伍液6。

分别从配伍液 5 和 6 中吸取 1.0 mL 置 20 mL 容量瓶,用 5% 葡萄糖注射液定容,轻摇混匀,得供试品 5 和 6。

2.4 标准曲线的制备 精密吸取“2.2”项下贮备液适量,配置成浓度为 0.010 0、0.030 2、0.060 4、0.080 5、0.100 6、0.140 9、0.161 1 g/L 的对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件测其峰面积。以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线 $S=235\ 594C+40\ 096(r^2=0.999\ 6)$ 伏立康唑在 0.010 0~0.161 1 g/L 浓度范围内线性关系良好。

2.5 方法学考察

2.5.1 精密度试验 精密吸取伏立康唑对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件,连续进样 6 次,测其峰面积。结果 $RSD=0.06\%$,表明仪器精密度良好。

2.5.2 重复性试验 取注射用伏立康唑 6 支,分别用专用溶媒 5 mL 溶解后,用 5% 葡萄糖注射液定容至 50 mL,精密吸取 1.0 mL 至 20 mL 容量瓶中,用 5% 葡萄糖注射液定容,制成 6 份供试品溶液。按 2.1 项下色谱条件测其峰面积。结果 $RSD=0.20\%$,表明该方法重复性良好。

2.5.3 回收率试验 精密称取注射用伏立康唑 0.050 33 g,用专用溶媒 2.5 mL 溶解后,用 5% 葡萄糖注射液定容至 25 mL,得样品溶液。精密吸取样品溶液 0.7 mL 至 25 mL 容量瓶中,分别加入高、中、低 3 种浓度的伏立康唑对照品溶液,并用 5% 葡萄糖注射液稀释至刻度。每种浓度测定 3 份,按“2.1”项下色谱条件测其峰面积,代入标准曲线计算含量。结果平均回收率为 98.28%, $RSD=1.63\%$ 。见表 1。

表 1 注射用伏立康唑加样回收试验结果($n=3$)

编号	供试品含量/mg	加入量/mg	实测值/mg	回收率/%
1	1.409 2	1.006 8	2.347 3	97.16
2	1.409 2	1.006 8	2.389 2	98.89
3	1.409 2	1.006 8	2.401 6	99.40
4	1.409 2	1.409 5	2.775 8	98.48
5	1.409 2	1.409 5	2.711 2	96.19
6	1.409 2	1.409 5	2.693 0	95.54
7	1.409 2	1.812 2	3.205 1	99.49
8	1.409 2	1.812 2	3.225 0	100.11
9	1.409 2	1.812 2	3.198 4	99.29

3 结果

3.1 外观性状 取“2.3”项下配制的伏立康唑各配伍液,置纳氏比色管中,分别于 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 h 观察性状变化,结果见表 2。根据 2020 版《中国药典》对静脉输液的要求,出现浑浊即不符合静脉输液要求,故调配液 1、5、6 为不合格。

3.2 pH 取“2.3”项下配制的伏立康唑各配伍液,

表 2 配伍液的性状变化

时间	配伍液 1	配伍液 2	配伍液 3	配伍液 4	配伍液 5	配伍液 6
0 h	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明
0.5 h	浑浊+	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明
1.0 h	浑浊++	澄明	澄明	澄明	澄明	浑浊+
1.5 h	浑浊+++	澄明	澄明	澄明	浑浊+	浑浊++
2.0 h	浑浊+++±	澄明	澄明	澄明	浑浊++	浑浊+++±
3.0 h	浑浊++++	澄明	澄明	澄明	浑浊++	浑浊++++
4.0 h	浑浊++++	澄明	澄明	澄明	浑浊+++±	浑浊++++
6.0 h	浑浊++++	澄明	澄明	澄明	浑浊++++	浑浊++++
8.0 h	浑浊++++	澄明	澄明	澄明	浑浊++++	浑浊++++

注:“+、++、+++、±”表示产生浑浊的相对程度,+越多,表示产生的浑浊越明显。

于 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 h 测定 pH,每份样本连续测定 2 次,取平均值,结果见表 3。普通静脉输液要求 pH 为 4~9,配伍液 1~6 在 8 h 内均符合规范。

表 3 配伍液的 pH 变化

时间	配伍液 1	配伍液 2	配伍液 3	配伍液 4	配伍液 5	配伍液 6
0 h	5.50	4.11	4.10	4.11	4.11	4.11
0.5 h	5.50	4.11	4.09	4.10	4.12	4.10
1 h	5.73	4.10	4.10	4.10	4.12	4.10
1.5 h	5.73	4.10	4.08	4.09	4.15	4.15
2 h	5.75	4.11	4.09	4.09	4.15	4.17
3 h	5.77	4.10	4.11	4.08	4.17	4.19
4 h	5.77	4.09	4.10	4.10	4.16	4.20
6 h	5.76	4.10	4.09	4.09	4.17	4.21
8 h	5.79	4.10	4.09	4.09	4.17	4.23

3.3 不溶性微粒 取“2.3”项下配制的伏立康唑各配伍液,于 0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 h 按《中国药典》(2020 年版)微粒检测法中的光阻法检测微粒。根据《中国药典》(2020 年版)通则 0903 规定^[6],每 1 mL 中含 10 μm 及 10 μm 以上的微粒数不得过 25 粒,含 25 μm 及 25 μm 以上的微粒数不得过 3 粒。结果见表 4。配伍液 1、5、6 已不符合规范要求。

表 4 配伍液不溶性微粒变化($\geq 10\ \mu\text{m}$, $\geq 25\ \mu\text{m}$)/(粒/毫升)

时间	配伍液 1	配伍液 2	配伍液 3	配伍液 4	配伍液 5	配伍液 6
0 h	13,2	2,0	1,0	2,0	8,0	10,0
0.5 h	18,3	5,0	3,0	2,0	11,0	15,0
1 h	22,4	7,1	5,0	4,1	17,0	20,1
1.5 h	26,4	7,1	5,1	5,1	21,1	28,1
2 h	38,7	7,1	5,1	7,1	32,3	41,6
3 h	43,12	8,1	7,1	7,1	39,4	47,9
4 h	50,18	8,1	8,1	7,1	41,7	51,8
6 h	63,32	8,1	8,1	8,1	46,11	55,10
8 h	78,46	9,1	8,1	8,1	54,17	60,15

3.4 含量测定 取“2.3”项下配制的伏立康唑各配伍液,按2.1项下色谱条件,分别于0、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 h测其峰面积并计算含量,以0 h含量为100%计算相对百分含量。结果见表5。配伍液1、5、6分别在2 h、3 h、1.5 h含量已下降超过10%,根据《药品注射剂使用指南(2005年版)》有关规定,在静脉注射液中>10%的有效成分被分解,则认为该药品与此溶剂不宜配伍。

表5 6种配伍液中注射用伏立康唑的相对百分含量变化/%

时间	配伍液 1	配伍液 2	配伍液 3	配伍液 4	配伍液 5	配伍液 6
0 h	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
0.5 h	95.46	99.99	99.96	99.96	99.10	98.20
1 h	94.36	99.95	99.93	99.92	98.21	95.77
1.5 h	93.22	99.93	99.88	99.91	96.53	88.84
2 h	86.16	99.87	99.86	99.84	95.93	—
3 h	—	99.85	99.86	99.78	89.41	—
4 h	—	99.81	99.83	99.72	—	—
6 h	—	99.80	99.82	99.64	—	—
8 h	—	99.77	99.80	99.62	—	—

注:“—”为放弃检测。

3.5 不同调配方式对伏立康唑残留量的考察 按“2.3.1”项下的调配方法A、B、C进行调配,每种调配方法检测10个平行样。对每个空西林瓶,用10 mL相应溶媒反复冲洗3次,转至50 mL容量瓶并用相应溶媒定容。分别取1.0 mL置20 mL容量瓶,用相应溶媒定容,过滤,进样10 μ L,计算残留量。

目前,国家尚无针对静脉用药调配后安瓿和西林瓶中残留药量的限度标准,根据2020版《中国药典》(四部)中对于注射剂的罐装规定,参照静脉用药调配中心药品调配的残留量限度标准^[7]:注射用无菌粉末标示量0.05 g及其以下,残留量限度不超过标示量的15%;注射用无菌粉末标示量0.05~0.15 g,残留量限度不超过标示量的10%;注射用无菌粉末标示量0.15~0.50 g,残留量限度不超过标示量的7%;注射用无菌粉末标示量0.50 g以上,残留量限度不超过标示量的5%。本实验中所用注射用伏立康唑标示量为0.1 g,即残留量应不超过0.01 g。药液残留量合格率=合格数/检查数量 $\times$ 100%。

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验;计数资料以率表示,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。不同调配方法下的残留量合格率均为100%,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。调配时间:方法A、B、C组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

表6 不同调配方法下注射用伏立康唑残留量/ $(\bar{x} \pm s, n=10)$

调配方法	调配时间/s	残留量/g	合格率/%
A	33.616 0 $\pm$ 0.887 3	0.004 3 $\pm$ 0.000 1	100
B	2.648 0 $\pm$ 0.428 8	0.004 2 $\pm$ 0.000 1	100
C	1.670 0 $\pm$ 0.326 9	0.004 0 $\pm$ 0.000 0	100

4 讨论

4.1 溶媒的确认 本实验首先按药品说明书的方法进行调配,选用配伍液有5%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液。结果表明:伏立康唑与0.9%氯化钠注射液的配伍液在0.5 h出现浑浊,且随时间的延长,由于盐析作用和pH的影响^[8],浑浊程度越明显。不溶性微粒在1.5 h已超过《中国药典》(2020年版)微粒检测法中的规定。主药百分含量在2 h下降至86.16%。而伏立康唑与5%葡萄糖的配伍液均符合规范,百分含量在8 h下降至99.77%。根据《药品注射剂使用指南(2005年版)》有关规定,在静脉注射液中大于10%的有效成分被分解,则认为该药品与此溶剂不宜配伍^[9-12]。故选用5%葡萄糖注射液作为注射用伏立康唑的首选溶媒。

4.2 调配方法的确定 本实验所用伏立康唑配有专用溶剂(乙醇、丙二醇各2.5 mL的混合液),伏立康唑水溶性差,但易溶于有机溶剂。按说明书方法进行调配,调配时间为(33.62 $\pm$ 0.87)min,在确定5%葡萄糖注射液为其首选溶媒后,考察“缩短与专用溶剂溶解的时间”对配伍液的影响。结合静脉用药调配中心实际工作情况,本实验另采用了“2.3.1”项下调配方法B和调配方法C,不同调配方法下的残留量合格率均为100%,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。调配时间组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。调配方法B和C比说明书推荐方法A缩短了近30 min,对提高静脉用药调配中心工作效率有较大意义。但方法B在反复冲洗的过程中,容易往西林瓶注入过多的气体而造成瓶内气压过大,导致药液从橡皮塞的针孔漏出的情况,所以在实际操作过程中,建议选择调配方法C进行调配。且调配方法C下配伍液的外观、pH、不溶性微粒和主药百分含量均符合规范。虽然乙醇、丙二醇能与水混溶,但由于伏立康唑的水溶性差,用专用溶剂溶解伏立康唑至溶液澄清透明后,应缓慢注入5%葡萄糖注射液的可立袋中,使伏立康唑缓慢充分溶解。

4.3 成品输液运送过程振荡作用对伏立康唑稳定性的影响 在静脉用药调配中心实际工作中发现,将合格的伏立康唑成品输液送至病区后,仍接到病区反映伏立康唑成品输液出现浑浊。分析原因可能与溶媒瓶PVC材质对药物的吸附有影响,加上伏立康唑的水溶性差也有关,以及在使用运送推车送

往病区过程中,难免有外力对输液成品的振荡,从而可能加速了药物析出。故本实验还考察了振荡作用对配伍液的影响,即使用振荡器考察轻度、强度两个挡位的振荡对伏立康唑稳定性的影响。实验发现轻度、强度振摇下的配伍液分别在1.5 h和1 h开始出现浑浊,药物析出结晶,轻度振摇下其百分含量在3 h下降至89.41%,强度振摇下其百分含量在1.5 h下降至88.84%,均已不符合规范。所以在实际工作中,调配好的伏立康唑成品输液应避免振荡,尽快使用,以保证药物的有效性。

参考文献

- [1] 石洁君,钱国清,杨乃彬,等.伏立康唑治疗隐球菌感染的研究进展[J].国际呼吸杂志,2020,40(2):156-160.
- [2] 郑晓丽,陈官芝,刘维达.抗真菌药物的免疫调节作用[J].中国真菌学杂志,2020,15(3):179-182.
- [3] 陈江飞,苗彩云,徐萍.抗真菌药伏立康唑的临床药代动力学研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(9):1072-1080.

- [4] 陈丽娟,李进东,吴晓丽,等.两性霉素B脂质体联合伏立康唑治疗急性髓系白血病合并曲霉菌感染21例疗效观察[J].安徽医药,2021,25(1):169-172.
- [5] 陈秀强,韦曦,欧阳小琳,等.两种国产注射用伏立康唑与输液配伍稳定性研究[J].中国抗生素杂志,2015,40(2):120-123.
- [6] 国家药典委员会.中国药典(四部)[S].北京:中国医药科技出版社,2020:通则125-126.
- [7] 赵欣,刘梦,周静,等.品管圈在提高某院PIVAS药品调配残留达标率的应用研究[J].中国医院药学杂志,2020,40(5):559-564.
- [8] 冯彩霞,修宪,田伟,等.伏立康唑磺丁基醚- β -环糊精包合物制备工艺优化[J].中国医院药学杂志,2017,37(15):1431-1434.
- [9] 王晓宇,邓晓娟,吴妍,等.注射用灯盏花素调配方法优化及其在不同溶媒中稳定性的研究[J].安徽医药,2019,23(6):1078-1081.
- [10] 李国春,黄新武,唐勇,等.不同调配方法对注射用奥美拉唑钠残留量的影响[J].中国药业,2015,24(7):8-9.
- [11] 刘荣,路霞林,董平.注射用两性霉素B与不同厂家5%葡萄糖注射液的配伍稳定性考察[J].中国药房,2015,26(20):2771-2773.
- [12] 许红,李国春,伍伦玲,等.注射用盐酸丙帕他莫合理调配方案研究[J].中国药业,2017,26(22):8-11.

(收稿日期:2020-11-09,修回日期:2021-02-25)

引用本文:苗志凯,夏清岫,王艳.乌司他丁对脑出血大鼠局部黏着斑激酶/细胞外信号调节激酶信号通路及神经元凋亡的影响[J].安徽医药,2022,26(11):2217-2222.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.11.022.

◇ 药学研究 ◇



乌司他丁对脑出血大鼠局部黏着斑激酶/细胞外信号调节激酶信号通路及神经元凋亡的影响

苗志凯,夏清岫,王艳

作者单位:河北省沧州中西医结合医院神经外科,河北 沧州 061000

摘要: **目的** 探讨乌司他丁(UTI)对脑出血(ICH)大鼠局部黏着斑激酶(FAK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路及神经元凋亡的影响。**方法** 建立ICH大鼠模型,使用随机数字表法将造模成功的大鼠随机分为模型组(尾静脉注射0.9%氯化钠溶液)、抑制剂组(FAK抑制剂PF562271,50 mg/kg灌胃)、UTI组(尾静脉注射10万U/kg UTI)、UTI+抑制剂组(FAK抑制剂PF562271,50 mg/kg灌胃同时尾静脉注射10万U/kg UTI),每组20只,另设20只为假手术组(尾静脉注射0.9%氯化钠溶液)作为对照,所有处理均每天1次,连续7 d。干湿比重法测定各组大鼠脑组织含水率;酶联免疫吸附(ELISA)法各组大鼠血清中炎症因子含量;原位末端标记(TUNEL)法检测各组大鼠海马组织神经元凋亡;免疫组织化学分析法检测大鼠海马组织抗凋亡因子B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和促凋亡因子Bcl相关X(Bax)、胱天蛋白酶3(caspase-3)表达;尼氏染色法检测各组大鼠海马组织中神经元存活情况;蛋白质印迹法(Western blotting)法检测大鼠海马组织中FAK蛋白表达和ERK1/2磷酸化水平。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠脑组织含水率(84.51±7.42)%、炎症因子含量、神经元凋亡指数(44.51±3.77)%以及促凋亡因子Bax(3.05±0.41)、caspase-3(3.27±0.46)表达和ERK1/2磷酸化水平升高,神经元存活数目、抑凋亡因子Bcl-2(1.23±0.21)表达以及FAK(0.29±0.07)蛋白表达水平降低($P<0.05$)。与模型组相比,UTI组大鼠脑组织含水率(71.43±6.11)%、炎症因子含量、神经元凋亡指数(15.34±0.76)%以及促凋亡因子Bax(2.03±0.15)、caspase-3(2.27±0.61)表达和ERK1/2磷酸化水平降低,神经元存活数目、抑凋亡因子Bcl-2(2.67±0.27)表达以及FAK(0.58±0.09)蛋白表达升高($P<0.05$);抑制剂组大鼠脑组织含水率(92.83±7.56)%、炎症因子含量、神经元凋亡指数(51.99±5.65)%以及促凋亡因子Bax(3.73±0.37)、caspase-3(3.99±0.26)表达和ERK1/2磷酸化水平升高,神经元存活数目、抑凋亡因子Bcl-2(0.73±0.06)表达以及FAK(0.12±0.02)蛋白表达水平降低($P<0.05$)。与UTI组相比,UTI+抑制剂组大鼠脑组织含水率(84.16±6.76)%、炎症因子含量、神经元凋亡指数(43.22±4.07)%以及促凋亡因子Bax(2.98±0.35)、caspase-3(3.26±0.31)表达和ERK1/2磷酸化水平升高,神经元存活数目、抑凋亡因子Bcl-2(1.27±0.12)表达以