

效、安全性和经济性均较好,是治疗 AECOPD 的较佳治疗方案,值得临床推广。

REFERENCES

- [1] FU Z Y, LIU X H, REN J X, et al. Meta-analysis of Tanreqing injection in treatment of chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2014, 45(6): 889-894.
- [2] ZHANG Y, YANG Y H, LIU F, et al. Aerosol inhalation of Tanreqing injection in the treatment of respiratory system diseases: A systematic review [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2010, 10(6): 483-487.
- [3] LI YH, ZHU H J. Systematic assessment on randomized controlled trials for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by tanreqing injection [J]. Pract Pharm Clin Rem(实用药物与临床), 2011, 14(4): 281-285.
- [4] YANG H M, MAO B, ZHONG Y Q, et al. Systematic assessment on randomized controlled trials for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by tanreqing injection [J]. West China Med J(华西医学), 2008, 23(6): 1244-1249.
- [5] ZOU X Y, GU X Y. Efficacy of tanreqing injection in difference administration routes in the treatment of chronic bronchitis [J]. China J Pharm Economic(中国药物经济学), 2013, 8(6): 243-244.
- [6] LIN Y J, YANG L, ZHOU J X, et al. Meta analysis of different administration pathway of ambroxol for treating lower respiratory tract infections in Children [J]. China Pharm(中国药业), 2012, 21(8): 23-26.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 55(1): 8-17.
- [8] LIN J, ZHANG W, TUO M F, et al. Randomized controlled clinical study on Shenxiong Glucose injection combined with cefoperazone/sulbactam for AECOPD [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(9): 1125-1129.
- [9] WANG W X, WU F Y, HUANG W X. Curative effect of Tanreqing Injection on pulmonary in patients with chronic obstructive pulmonary disease and influence on lung surfactant protein and Clara cell protein [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2015, 25(6): 1309-1311.
- [10] DU Y, JIE Z J, HE W. Study of influence of Tanreqing injection on serum high-sensitivity C-reactive protein and procalcitonin of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with respiratory failure [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2015, 25(6): 1233-1235.
- [11] TANG Z H, WANG W, DING WJ, et al. Study on pharmacokinetics of aminophylline in beagles by two administration routes [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2008, 28(4): 259-261.

收稿日期: 2015-10-12

含辅料注射剂的临床合理用药

谢华, 袁海玲*, 陈玉芳, 李连海, 唐玲芳, 杨霞, 张文(中国人民解放军兰州军区总医院安宁分院药剂科, 兰州 730070)

摘要: 目的 掌握含辅料注射剂药品说明书中辅料的标明情况, 为临床合理用药提供依据。方法 查阅本院注射剂药品说明书, 对药品中所含辅料的标明情况进行统计分析。结果 注射用药品共 278 种, 64.75%标明了所含辅料成分; 标明辅料品种的共有 61 种, 55.74%被中国药典 2015 年版所收载; 标明辅料的注射剂药品说明书中, 分别有 2.78%, 21.11%, 3.89%及 0.56%的药品标示了与辅料相关不良反应、禁忌症、注意事项及药物相互作用。结论 临床用药时不仅要关注药品的疗效和不良反应, 还要考虑药用辅料的不良反应及其与药物之间的相互作用, 以确保临床合理用药。

关键词: 药用辅料; 注射剂; 合理用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)04-0488-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.024

Clinical Rational Drug Use for Pharmaceutical Excipients of Injection

XIE Hua, YUAN Hailing*, CHEN Yufang, LI Lianhai, TANG Lingfang, YANG Xia, ZHANG Wen(Department of Pharmacy, Anning Branch Lanzhou General Hospital Lanzhou Command, Lanzhou 730070, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To grasp the drug prospectus for pharmaceutical excipients of injection, and provide basis for rational use of drugs. **METHODS** To count and analyze the information for pharmaceutical excipients of injection by review the prospectus of injection in our hospital. **RESULTS** There were 64.75% prospectus of 278 injections marked with pharmaceutical excipients. There were 61 kinds of pharmaceutical excipients which 55.74% were recorded in 2015 Chinese

作者简介: 谢华, 女, 副主任药师 Tel: (0931)8996371 E-mail: xiehua-72@163.com
(0931)8996522 E-mail: aliceyuanhailing@163.com

*通信作者: 袁海玲, 女, 硕士, 副主任药师 Tel:

Pharmacopoeia. There were 2.78%, 21.11%, 3.89% and 0.56% drug prospectus for pharmaceutical excipients of injection warning related adverse reactions, contraindications, precautions and drug interaction. **CONCLUSION** In order to ensure the clinical rational use of drugs, physicians and clinical pharmacists should not only pay attention to the efficacy and adverse reactions of drugs, but also to consider the adverse reactions of pharmaceutical excipients and the interactions between drugs and pharmaceutical excipients.

KEY WORDS: pharmaceutical excipients; injection; rational use of drugs

药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂,是除活性成分或前体以外,在安全性方面已进行了合理的评估,并且包含在药物制剂中的物质^[1],其具有提高药物疗效、降低药物不良反应及提高生物利用度等重要作用^[2]。在注射剂的制备过程中,为了确保药物制剂安全、有效、稳定,常需加入辅料以增加药物溶解度、提高稳定性、抑制微生物生长、减轻疼痛或对组织的刺激性等,但辅料也可引起不良反应。长期以来,药用辅料被认为是无活性成分,其安全性并未得到重视。但随着药物剂型的不断增加,各种不良反应相继出现,药用辅料的安全性逐渐受到关注。药用辅料在临床使用中不仅会对药物的吸收分布产生影响,而且与其他药物配伍还会产生相互作用^[3]。因此,临床在使用药物时,除了需要注意药物本身的配伍禁忌及药物间相互作用外,还应关注药用辅料的安全性及其与药物之间的相互作用。本研究对注射剂药品说明书标明辅料情况进行总结分析,以期临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

收集兰州军区兰州总医院安宁分院 2014 年 6 月—2015 年 6 月门诊药房及住院部药房正在使用的全部注射剂药品说明书,查阅所收集到的药品

说明书中标示成分、辅料(注射用水除外)、不良反应、禁忌症、注意事项及药物相互作用项下内容,将辅料相关内容录入 Excel 表格,并对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 注射剂药品说明书中标明辅料情况

门诊药房和住院部药房共有注射剂 278 种,剂型包括粉针剂及注射液。根据药品批准文号将注射剂分为中药注射剂及西药注射剂,其中中药注射剂 36 种,西药注射剂 242 种,药品说明书中标明辅料情况结果见表 1。

表 1 注射剂药品说明书中标明辅料情况

Tab. 1 The indication of pharmaceutical excipients for injections

药品分类	药品数	百分比/ %	说明书中标明辅料情况			
			标明 药品数	百分比/ %	未标明 药品数	百分比/ %
中药注射剂	36	12.95	23	63.89	13	36.11
西药注射剂	242	87.05	157	64.88	85	35.12
共计	278	100.00	180	64.75	98	35.25

2.2 注射剂药品说明书中标明辅料分类及使用频次情况

根据注射剂中辅料的用途^[1,4],分类整理注射剂说明书标明的辅料及其使用频次,结果见表 2。

表 2 标明辅料注射剂药品中辅料分类及使用频次情况

Tab. 2 The classification and frequency of usage of pharmaceutical excipients for injections

辅料用途	辅料名称(使用频次)
溶剂	乙醇(16)、甘油(5)、丙二醇(5)、大豆油(2)、聚乙二醇 4000(1)
pH 调节剂和缓冲剂	氢氧化钠(20)、盐酸(15)、磷酸氢二钠(10)、枸橼酸(6)、无水醋酸钠(3)、柠檬酸(3)、冰醋酸(3)、醋酸缓冲液(3)、氨水(2)、磷酸二氢钠(2)、磷酸二氢钾(2)、碳酸氢钠(2)、稀硫酸(1)、苹果酸(1)、亚磷酸二钠(1)、氨丁三醇(1)、枸橼酸钠(1)
防腐剂和抑菌剂	苯甲醇(6)、三氯叔丁醇(2)
抗氧化剂和 抗氧化增效剂	依地酸二钠(14)、焦亚硫酸钠(8)、亚硫酸氢钠(5)、维生素 C(2)、亚硫酸钠(1)、无水硫酸钠(1)、无水亚硫酸钠(1)、硫代硫酸钠(1)、维生素 E(1)、甘氨酸(1)
增溶剂和乳化剂	聚山梨酯 80(16)、蛋黄卵磷脂(2)、吐温-20(1)、豆磷脂(1)
渗透压调节剂	氯化钠(35)、甘露醇(20)、人血白蛋白(6)、葡萄糖(2)、右旋糖酐-40(2)、蔗糖(1)、乳糖(1)
增稠剂和湿润剂	山梨醇(1)、羧甲基纤维素钠(1)、麦芽糖(1)、明胶(1)
其他	盐酸半胱氨酸(2)、乳酸(2)、油酸(1)、间甲酚(1)、乙酰胺(1)、优选糖酐(1)、盐酸精氨酸(1)、BHT(1)、BHA(1)、核黄素磷酸钠(1)、胆酸(1)、苯磺酸(1)

2.3 注射剂药品说明书中标明辅料在中国药典的收载情况

对照中国药典 2015 年版第四部药用辅料内容,统计 180 种注射剂药品说明书中标明辅料在中国药典中的收载情况,结果见表 3。

表 3 我院注射剂药品说明书中标明辅料在中国药典收载情况统计表

Tab. 3 The records of pharmaceutical excipients for injections in Chinese Pharmacopoeia

辅料用途	注射剂标明 辅料品种数	中国药典 收载品种数	百分比/%
溶剂	5	5	100.00
pH 调节剂和缓冲剂	17	14	82.35
防腐剂和抑菌剂	2	2	100.00
抗氧化剂和抗氧增效剂	10	5	50.00
增溶剂和乳化剂	4	4	100.00
渗透压调节剂	7	3	42.86
增稠剂和湿润剂	4	1	25.00
其他	12	0	0
共计	61	34	55.74

表 4 标明辅料药品说明书中对辅料相关不良反应、禁忌症、注意事项及药物相互作用标示统计表

Tab. 4 The indication of excipients related adverse reactions, contraindications, precautions and drug interaction

辅料用途	含辅料 药品数	辅料相关不 良反应标示	百分比/%	辅料相关 禁忌症标示	百分比/%	辅料相关注 意事项标示	百分比/%	辅料相关药物 相互作用标示	百分比/%
溶剂	21	2	9.52	9	42.86	4	19.05	1	4.76
pH 调节剂和缓冲剂	54	0	0.00	4	7.41	0	0.00	0	0.00
防腐剂和抑菌剂	6	3	50.00	6	100.00	3	50.00	0	0.00
抗氧化剂和抗氧增效剂	25	0	0.00	6	24.00	0	0.00	0	0.00
增溶剂和乳化剂	14	0	0.00	2	14.29	0	0.00	0	0.00
渗透压调节剂	32	0	0.00	6	18.75	0	0.00	0	0.00
增稠剂和湿润剂	17	0	0.00	4	23.53	0	0.00	0	0.00
其他	11	0	0.00	1	9.09	0	0.00	0	0.00
共计	180	5	2.78	38	21.11	7	3.89	1	0.56

节剂磷酸氢二钠或磷酸二氢钠与葡萄糖酸钙注射液中的钙离子结合成磷酸氢钙沉淀,辅料乙醇与头孢类等抑制乙醛脱氢酶的药物发生药源性双硫仑样反应等^[6-9]。因此,临床在使用药品时,要认真阅读药品说明书,除了需要注意药物本身的配伍禁忌及药物间相互作用外,还应关注其药用辅料的不良反应及其与药物之间相互作用,以确保临床合理用药。

3.2 注射剂药品说明书中标明辅料情况与临床合理用药

药品说明书是临床医师、护士及药师给患者进行药物合理应用的重要参考和法定依据,其所

2.4 标明辅料注射剂药品说明书中对辅料相关不良反应、禁忌症、注意事项及药物相互作用标示情况

查阅标明含辅料注射剂药品说明书,对辅料相关不良反应、禁忌症、注意事项及药物相互作用标示情况进行统计,结果见表 4。

3 讨论

3.1 药用辅料不良反应与临床合理用药

药用辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂,其作为非活性物质,虽然不能对疾病起到治疗作用,但对制剂的生产、医疗应用和药品疗效都有重要作用。药用辅料本身应为惰性物质,不影响药物发挥应有疗效,且不妨碍主药及制剂性能指标的检验。但据许多生物学实验证实,要得到完全符合上述条件的理想辅料很难,甚至是不可能的。药用辅料不仅本身具有不良反应,而且还能与其他药物之间产生配伍异常及相互作用^[5]。如 β -环糊精有肾毒性和溶血作用,聚山梨酯 80 可引起过敏反应、低血压, pH 值调

载内容经过国家食品药品监督管理总局(CFDA)审批核准,目的是为了有效指导临床安全、合理用药。在药品说明书中标明该制剂所包含的所有成分已是国际常规,这样既可为临床用药安全性提供参考,也可为药物不良反应分析提供依据。我国 CFDA 颁布实施的《药品说明书和标签管理规定》也指出,注射剂说明书应列出所用辅料名称,但笔者所在医院注射剂药品说明书中标明辅料情况结果显示,中药注射剂说明书中仅有 63.89%标明了所含辅料成分,而西药注射剂说明书中也只有 64.88%标明了所含辅料成分,说明我国注射剂药品说明书中辅料成分的标明情况远未达到《药

品说明书和标签管理规定》的要求，究其原因可能与缺乏健全药用辅料管理的法律体系及监管体系有关^[10]。

3.3 注射剂药品说明书中标明辅料分类及使用频次情况与临床合理用药

注射剂是指原料药物与适宜的辅料制成的供注入体内的无菌制剂，可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液等，其中注射液又包括溶液型、乳状液型或混悬型的注射液。为了增加药物的溶解度、提高药物的稳定性等，在配制注射剂时，常需加入适宜的药用辅料。本文总结的注射剂辅料按用途主要分为 8 类，分别为溶剂、pH 调节剂和缓冲剂、防腐剂和抑菌剂、抗氧剂和抗氧增效剂、增溶剂和乳化剂、渗透压调节剂、增稠剂和湿润剂及其他。

本研究总结的注射剂辅料中品种数及使用频次最多的是 pH 调节剂和缓冲剂，常用品种有氢氧化钠、盐酸、磷酸氢二钠及枸橼酸，使用这类注射剂时应注意不同 pH 的药液避免混合，以免发生物理或化学性质的变化；除注射用水外，作为溶剂最常用的是乙醇，尤其是一些中药注射剂及西药非水溶性成分的药物制剂，选用乙醇作为溶剂可增大药物溶解度，利于药效发挥，但在使用这类注射剂时，一定要注意尽量避免与头孢类等抑制乙醛脱氢酶的药物联用，以免发生双硫仑样反应；防腐剂和抑菌剂使用频次较多的是苯甲醇，其可引起溶血、低血压、局部刺激和臀肌挛缩，新生儿及早产儿使用可引起致命性喘息综合征等，因此，含辅料苯甲醇的注射剂禁用于新生儿及早产儿，且不能肌肉注射；抗氧剂和抗氧增效剂使用频次较多的是依地酸二钠及焦亚硫酸钠，依地酸二钠为金属离子络合剂，含此类辅料的药物尽量避免与含金属离子类的药物配伍使用，以免影响药效的发挥；增溶剂和乳化剂使用频次最多的是聚山梨酯 80，文献报道^[11]，单次、首次给药即可诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒，释放组胺，诱发类过敏反应；渗透压调节剂使用频次较多的是氯化钠及甘露醇，其性质稳定，可与大多数制剂配伍。

3.4 注射剂药品说明书中标明辅料在中国药典收载情况与临床合理用药

中国药典 2015 年版是在前几版药典的基础上，经全国医药行业数百名专家历时 5 年编撰而

成的。本版药典首次将通则、药用辅料单独作为中国药典四部，其共收载药用辅料 270 种，其中新增 137 种、修订 97 种。为满足制剂生产的需求，本版药典收载药用辅料更加系列化、多规格化，并加强了药用辅料安全性控制及标准适用性研究的要求。本院注射剂药品说明书中标明辅料在中国药典收载情况统计结果显示，本院注射剂药品说明书中标明的 61 种药用辅料，只有 55.74% 被中国药典所收载，说明我国药典对药用辅料收载品种数仍偏少，这与缺乏辅料品种评价标准有关，尤其是用于新剂型的新型药用辅料，这些辅料品种标准的缺失，将造成其质量监管的无据可循，给安全、合理用药带来极大隐患，建议相关部门应加强药用辅料标准的制订，进一步强调其在药品质量控制中的重要地位。

3.5 标明辅料注射剂药品说明书中对辅料相关不良反应、禁忌症、注意事项及药物相互作用标示情况与临床合理用药

对笔者所在医院标明含辅料的 180 种注射剂药品说明书中与辅料相关不良反应、禁忌症、注意事项及药物相互作用标示情况统计结果显示，只有 21.11% 的注射剂药品说明书对辅料相关禁忌症进行了标示，与辅料相关不良反应、注意事项及药物相互作用的标示更少，分别只有 2.78%、3.89% 及 0.56%。造成上述情况的原因可能有 2 种：①一些药用辅料的不良反应与药物不良反应相似，不易区分是药物引起的不良反应还是辅料引起的不良反应，因此在药品说明书中没有将辅料不良反应单独列出；②我国药企及相关部门对药用辅料的安全性问题还不够重视。

20 世纪 80 年代，先后有文献报道了与药用辅料苯甲醇相关的不良反应，目前有关苯甲醇不良反应在药品说明书中标示情况较好，总结的含辅料苯甲醇注射剂药品中 100% (6/6) 在禁忌症项下标示了如“本品含有苯甲醇，禁用于新生儿和早产儿”等内容；虽然药用辅料与药物之间相互作用在药品说明书中标示极少，但尼莫地平注射液(上海信谊金朱药业)说明书中在其药物相互作用项下标示“尼莫地平注射液含有乙醇，使用时应注意那些与乙醇有配伍禁忌的药物亦同本品发生相互作用”。上述个例表明一些药企目前已经对药用辅料不良反应有所重视，但大多数药企的重视度还远远不够，因此，建议药企在药品说明书中应标示

辅料的成分及与之相关的不良反应、禁忌症、注意事项和相互作用等内容,以便为临床合理用药提供依据;同时也希望药品监督部门能够进一步加强药用辅料的管理,完善其安全性评价体系及准入标准,以确保临床用药安全。

4 结论

优良的药物制剂离不开优良的药用辅料。虽然药用辅料可以提高药物的安全性、稳定性及有效性,但药用辅料本身也存在一定的不良反应及其与药物之间的相互作用,其安全性值得高度关注^[12-13]。目前我国药用辅料的质量标准较低,安全性管理还存在许多问题^[10]。这些因素均对临床安全、合理用药造成极大影响。因此,临床在使用药品时,不仅要关注药品的疗效和不良反应,还要考虑药用辅料的不良反应及其与药物之间的相互作用,以确保临床安全、合理用药;此外,国家药品主管部门应进一步加强对药用辅料安全性监管及《药品说明书和标签管理规定》的完善,以便为临床合理用药提供更多参考。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 四部[S]. 2015: 437-647.
- [2] WANG F J, SAIDEL M G, GAO J M. A mechanistic model of controlled drug release from polymer millirods: Effects of excipients and complex binding [J]. J Controlled Release, 2007, 119(1): 111-120.
- [3] CAO X C, JIA F, TAO Q F. Progress in the study of drug-excipient compatibility in dosage forms [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(2): 223-229.
- [4] 姚静. 药用辅料应用指南[M]. 北京, 中国医药科技出版社, 2011: 5-8.
- [5] CHEN J, LUO L X, DENG Y Z. Case analysis and discussion on clinical anomalies induced by excipients [J]. Pract Pharm Clin Rem(实用药物与临床), 2012, 15(8): 510-512.
- [6] KISS T, FENYVESI F, BÁCSKAY I, et al. Evaluation of the cytotoxicity of beta-cyclodextrin derivatives: evidence for the role of cholesterol extraction [J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 40(4): 376-380.
- [7] TAN Q, LIN X. Current development in nanoformulations of docetaxel [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2012, 9(8): 975-990.
- [8] 高丽云, 闵简书, 岳建国. 输液配伍中值得注意的问题 [J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(2): 149-150.
- [9] SI J G. One case of disulfiram-like reaction induced by drug interaction of special solvent of voriconazole for injection and cefminox [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2015, 34(5): 402-403.
- [10] XIAO P P, LIU Y M. The Current situation pharmaceutical excipients in China and the comparison in supervision at home and abroad [J]. Chin Pharm Aff(中国药事杂志), 2014, 28(2): 128-132.
- [11] LI Q, ZHAO Y, ZHENG X L. Cell research on anaphylactoid reaction induced by pharmaceutical excipients Polysorbate 80 [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2011, 16(4): 501-506.
- [12] ZHANG H Y, WU W K, SONG M X, et al. Standard of pharmaceutical excipients in 《Chinese Pharmacopoeia》 2010 edition [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学), 2011, 17(11): 289-291.
- [13] QIN M R, WANG P, CHEN R H. Bacterial endotoxin test for excipients sorbitol for injection preparations [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(2): 207-210.

收稿日期: 2015-09-27

蒲药灌肠液辅助治疗慢性盆腔炎的临床疗效观察

钱坤, 李燕, 张伟, 王慧丽, 杨丽君(唐山市妇幼保健院, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 观察蒲药灌肠液辅助治疗慢性盆腔炎的疗效, 为临床应用提供依据。**方法** 选取某院妇科门诊收治的慢性盆腔炎患者 184 例, 根据随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 92 例。对照组给予妇科千金片口服治疗; 治疗组在对照组的基础上加用蒲药灌肠液保留灌肠。观察比较 2 组患者的临床症状和体征改善情况, 评估治疗效果。**结果** 治疗组患者子宫压痛、小腹部坠痛、腰骶部酸痛、带下量多、附件包块临床症状和体征改善率明显高于对照组($P<0.05$); 治疗后 2 组患者体征积分分别较治疗前明显减少($P<0.05$), 治疗组改善情况明显优于对照组($P<0.05$); 治疗组患者的痊愈率和总有效率分别为 41.30% 和 94.57%, 明显高于对照组的 22.83% 和 80.43%($P<0.05$); 治疗组复发率为 3.26%, 明显低于对照组的 10.87%($P<0.05$)。**结论** 蒲药灌肠液辅助治疗慢性盆腔炎疗效显著, 可明显提高治愈率, 改善患者的临床症状, 且有效降低复发率, 值得临床进一步研究和推广应用。

关键词: 蒲药灌肠液; 临床疗效; 慢性盆腔炎

作者简介: 钱坤, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (0315)3726721

E-mail: 23062176@qq.com