

# 丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在2种常用溶媒中的配伍稳定性

李学林\*, 李伟霞, 赵娅, 唐进法, 张辉, 曹英杰, 孟祥乐  
(河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:**考察丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在2种常用溶媒(0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液)中配伍后的稳定性,为二者的临床合理使用提供参考。**方法:**观察并测定丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在2种常用溶媒中配伍后一定时间段内(4 h)性状、不溶性微粒数和pH的变化;采用UPLC测定丹红注射液和胞磷胆碱钠注射液中主要成分(丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、对香豆酸、迷迭香酸、丹酚酸B和胞磷胆碱钠)的含量变化。**结果:**丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在2种溶媒中配伍后的颜色均为棕黄色澄清透明液体,4 h内pH相对稳定,不溶性微粒数均符合标准;溶媒为0.9%氯化钠注射液时,丹红注射液中咖啡酸的质量分数在4 h内降低至<50%,其余成分含量无明显变化且相对稳定;溶媒为5%葡萄糖注射液时,各成分含量无明显变化且相对稳定。**结论:**丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液可在0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中配伍使用,但首选5%葡萄糖注射液为溶媒。

**[关键词]** 丹红注射液; 胞磷胆碱钠注射液; 配伍; 不溶性微粒; 咖啡酸; 丹酚酸B

**[中图分类号]** R283.6;R284.1;R287;R942 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0006-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030006

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161117.1549.004.html>

**[网络出版时间]** 2016-11-17 15:49

## Investigation of Compatible Stability of Danhong Injection Combined with Citicoline Sodium Injection in Two Commonly Used Solvents

LI Xue-lin\*, LI Wei-xia, ZHAO Ya, TANG Jin-fa, ZHANG Hui, CAO Ying-jie, MENG Xiang-le  
(The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the compatible stability of Danhong injection combined with citicoline sodium injection (DHI + CSI) in two commonly used solvents (0.9% sodium chloride injection and 5% glucose injection). **Method:** The characters, pH values and insoluble particles of DHI + CSI in two solvents were observed and determined. The content changes of main compounds including danshensu, protocatechuic aldehyde, caffeic acid, *p*-coumaric acid, rosmarinic acid, salvianolic acid B and citicoline sodium in DHI and CSI were determined by UPLC. **Result:** The characters of DHI + CSI in the two commonly used solvents were brown, clarify and transparent liquid; pH values within 4 h were relatively stable; the numbers of insoluble particles were in the range of standards in 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia*. When the solvent was 0.9% sodium chloride injection, the content of caffeic acid reduced more than 50%; there were no significant changes of the contents of other compounds, and the contents of them were relatively stable within 4 h. When the solvent was 5% glucose injection, there were no significant changes of the contents of seven compounds in DHI and CSI, and the contents of them were relatively stable within 4 h. **Conclusion:** DHI and CSI can be combined in 0.9% sodium chloride injection and 5% glucose injection, and 5% glucose injection is preferred as the solvent.

**[Key words]** Danhong injection; citicoline sodium injection; compatibility; insoluble particles; caffeic acid; salvianolic acid B

**[收稿日期]** 20160427(003)

**[基金项目]** 河南省科技攻关项目(102102310077)

**[通讯作者]** \*李学林,主任药师,博士生导师,从事临床中药学及合理用药研究,Tel:0371-66245142,E-mail:lixuelin450000@163.com

丹红注射液由丹参和红花 2 味中药按一定比例配伍后经现代工艺提取、精制而成<sup>[1]</sup>,作为临床常用的中药注射剂品种之一,具有活血化瘀、通脉舒络之功效,常用于治疗瘀血闭阻所致的胸痹、冠心病、缺血性脑病等<sup>[2]</sup>。为全面了解丹红注射液上市后的安全性,前期完成了 30 888 例患者注射丹红注射液后的集中监测研究<sup>[3]</sup>,通过对该制剂联合用药数据分析发现,其临床单独使用的比例仅 6.66%<sup>[4]</sup>。从机制角度分析,药物相互作用主要分为理化性质相互作用、药理学相互作用和药效学相互作用<sup>[5-6]</sup>,其中理化性质相互作用是药物相互作用最基本的研究。

在上述集中监测研究中发现,丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液的联合使用频次高达 1 951 次,占比 6.3%,在与丹红注射液联合使用频次较高药物中排名第 14;在 9 331 例脑梗死病人中,联合使用丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液的有 1 435 例,占 15.4%,与文献报道两者具有高频次联合使用结果相一致<sup>[7]</sup>。且有临床文献报道,丹红注射液联合胞磷胆碱钠注射液能发挥协同治疗作用,可扩张血管、降低血管阻力、抑制血小板聚集和增加脑动脉血流量,进而保护脑组织,改善脑循环,促进脑代谢,疗效确切<sup>[8-9]</sup>。但有关这 2 种药物配伍后理化性质的相互作用尚缺乏研究,故本实验从临床用药剂量出发,考察丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在 2 种临床常用溶媒(0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液)中配伍后的性状, pH, 不溶性微粒和主要效应成分含量的变化,为二者体内药理学相互作用及临床合理用药研究提供依据。

## 1 材料

PHS-25 型数显 pH 计(上海精密科学仪器有限公司), ZWF-J6 型不溶性微粒检测仪(天津天河医疗仪器有限公司), ACQUITY H-Class 型超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), CPA225D 型 1/10 万电子分析天平(德国赛多利斯公司)。

丹红注射液(山东丹红制药有限公司,规格 10 mL/支,批号 15041024),胞磷胆碱钠注射液(国药集团荣生制药有限公司,规格 8 mL·g<sup>-1</sup>,批号 1408543-A11),丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、对香豆酸、迷迭香酸和丹酚酸 B 对照品(成都普菲德生物科技有限公司,批号分别为 150401, 141020, 140428, 150401, 141129, 150318, 纯度均 ≥ 98%),胞磷胆碱钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号 140675-201204, 纯度 ≥ 98%),水为超纯水,乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液配制

**2.1.1 对照品溶液** 精密称取丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、对香豆酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 对照品适量,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容,得质量浓度分别为 36.60, 10.30, 3.72, 5.88, 9.20, 19.90 mg·L<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液。称取胞磷胆碱钠对照品 2.30 mg 至 10 mL 量瓶中,加甲醇定容,得 0.23 g·L<sup>-1</sup> 对照品溶液。

**2.1.2 供试品溶液** 取丹红注射液 40 mL 与胞磷胆碱钠注射液 4 mL,混匀,共 2 份,分别加入 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液 250 mL,混合均匀,室温保存,所有配伍过程操作及配伍后药液不溶性微粒检测均在层流洁净操作台(100 级)内完成。

**2.2 性状观察和 pH 变化** 丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液配伍加入到 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液后均为棕黄色,澄清透明,无浑浊,无沉淀,无气泡产生,颜色在 4 h 内无明显变化;pH 分别为 5.93 ~ 6.02 和 5.99 ~ 6.03,均符合 2015 年版《中国药典》的标准(pH 4 ~ 9)。

**2.3 不溶性微粒测定** 采用光阻法。根据 2015 年版《中国药典》的要求,标示装量 100 mL 或 > 100 mL 的静脉用注射液除另有规定外,每 1 mL 中含 10 μm 及 > 10 μm 的微粒数不得 > 25 粒,含 25 μm 及以上的微粒数不得 > 3 粒。丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在 2 种溶媒中的不溶性微粒测定见表 1,均符合规定。

### 2.4 配伍后主要成分的含量测定

**2.4.1 色谱条件** Symmetry C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm);丹红注射液的流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸水溶液(B)梯度洗脱(0 ~ 20 min, 5% ~ 45% A; 20 ~ 25 min, 45% ~ 95% A; 25 ~ 25.5 min, 95% ~ 5% A; 25.5 ~ 30 min, 5% A),柱温 30 °C,流速 0.4 mL·min<sup>-1</sup>,进样量 1 μL,检测波长 280 nm。胞磷胆碱钠注射液的流动相甲醇(A)-0.1% 磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0 ~ 15 min, 10% ~ 25% A),柱温 25 °C,流速 0.2 mL·min<sup>-1</sup>,进样量 1 μL,检测波长 271 nm。见图 1。

**2.4.2 线性关系和最低检测限** 精密量取 2.1 项下混合对照品溶液适量,加甲醇依次稀释,按 2.4.1 项下色谱条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,结果见表 2。取胞磷胆碱钠对照品溶液,按 2.4.1 项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程  $Y = 6\ 000X - 61\ 000$  ( $r =$

表 1 丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在 2 种溶媒混合后不同时间不溶性微粒测定

Table 1 Insoluble particles of mixed solution of Danhong injection and citicoline sodium injection in two kinds of solvents at different time points

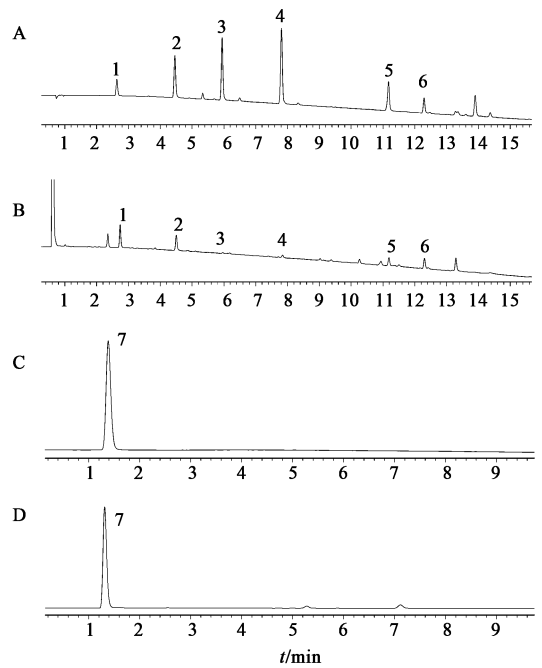
溶媒	配伍时间 /h	微粒粒径 / $\mu\text{m}$	丹红注射液 /粒	丹红注射液 + 胞磷胆碱钠注射液 /粒
0.9% 氯化钠注射液	0	10	4.27	7.12
		25	0.27	0.41
	0.5	10	3.69	4.71
		25	0.15	0.32
	1	10	2.84	13.57
		25	0.28	2.80
	2	10	4.60	8.96
		25	0.28	2.20
4	10	5.24	13.85	
	25	0.24	2.00	
5% 葡萄糖注射液	0	10	6.88	8.40
		25	0.58	2.30
	0.5	10	3.80	7.32
		25	0.18	2.80
	1	10	4.68	7.61
		25	0.28	2.80
	2	10	4.60	8.96
		25	0.28	2.20
5	10	5.24	13.85	
	25	0.24	2.00	

0.999 9), 线性范围 46 ~ 920  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

**2.4.3 日间精密度和日内精密度** 取高、中、低质量浓度的各对照品溶液,按 2.4.1 项下色谱条件在同一日内重复进样 6 次,并连续测定 5 d,结果各成分日内、日间精密度 RSD 均 < 5.0%。

**2.4.4 加样回收率试验** 精密量取已知含量的丹红注射液 0.4 mL 置 10 mL 量瓶中,分别加入一定量混合对照品储备液,加水稀释并定容,混匀,平行制备 6 份,计算丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、对香豆酸、迷迭香酸、丹酚酸 B 的平均回收率分别为 103.4%, 99.7%, 101.9%, 103.2%, 98.2% 和 99.7%, RSD 分别为 1.8%, 2.2%, 2.5%, 3.3%, 2.8% 和 1.5%。

**2.4.5 样品测定** 取 2.1 项下供试品溶液,按 2.4.1 项下色谱条件测定,分别在 0, 1, 4 h 自动进样 1  $\mu\text{L}$ ,以丹红注射液和胞磷胆碱钠注射液分别单独与溶媒混合后的含量为 100.0%,计算供试品溶液各时间点的相对质量分数,见表 3。结果发现丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液配伍后胞磷胆碱钠的含量较稳定;以 0.9% 氯化钠注射液为溶媒时,咖啡酸的含量在各时间点变化较大,迷迭香酸含量在 4 h 时变化较大,其余成分在各时间点含量相对稳定;以 5% 葡萄糖注射液为溶媒时,咖啡酸在 4 h 的质量分数下降至



A. 混合对照品 (280 nm); B. 供试品 (280 nm); C. 对照品 (271 nm); D. 供试品 (271 nm); 1. 丹参素; 2. 原儿茶醛; 3. 咖啡酸; 4. 对香豆酸; 5. 迷迭香酸; 6. 丹酚酸 B; 7. 胞磷胆碱钠

图 1 丹红注射液 + 胞磷胆碱钠注射液 + 0.9% 氯化钠注射液的 UPLC

Fig. 1 UPLC chromatograms of Danhong injection and citicoline sodium injection in 0.9% sodium chloride injection

表 2 丹红注射液中 6 种成分的标准曲线、线性范围及检测限

Table 2 Standard curves, linear ranges and detection limits of 6 components in Danhong injection

成分	标准曲线	r	线性范围 / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	检测限 (S/N > 3) / $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
丹参素	$Y = 1\ 504.2X - 2\ 372.7$	0.999 9	3.66 ~ 73.20	0.198
原儿茶醛	$Y = 4\ 336.0X - 1\ 924.0$	0.999 9	1.03 ~ 20.60	0.207
咖啡酸	$Y = 5\ 877.2X - 1\ 017.4$	0.999 9	0.372 ~ 7.44	0.185
对香豆酸	$Y = 9\ 036.9X - 2\ 424.6$	0.999 9	0.59 ~ 11.76	0.184
迷迭香酸	$Y = 3\ 837.2X - 1\ 871.0$	0.999 9	0.92 ~ 18.40	0.177
丹酚酸 B	$Y = 919.6X - 1\ 245.2$	0.999 8	1.99 ~ 39.80	0.189

74.2%, 其余成分在各时间点含量相对稳定。

### 3 讨论

丹红注射液为临床治疗心脑血管疾病常用的中药注射剂之一,由丹参和红花 2 味中药经提取、精制而成,成分复杂,易发生各种配伍变化,但相关报道较少<sup>[10-11]</sup>。药品说明书中要求丹红注射液静脉滴注时采用 5% 葡萄糖注射液进行稀释,但伴有糖尿病等特殊疾病时,改用 0.9% 氯化钠注射液或遵医嘱;胞磷胆碱钠注射液用 5% 或 10% 葡萄糖注射液进行稀释。由于输液配置完成到输入患者体内有一定的时间间隔,故研究注射液配伍后一定时间段内

表 3 丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液在 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液中各成分的含量变化

Table 3 Content changes of compounds from Danhong injection and citicoline sodium injection in 0.9% sodium chloride injection and 5% glucose injection

溶媒	t/h	丹参素	原儿茶醛	咖啡酸	对香豆酸	迷迭香酸	丹酚酸 B	胞磷胆碱钠
0.9% 氯化钠注射液	0	89.0	91.0	55.5	87.4	86.3	85.4	100.0
	1	86.3	87.8	48.3	86.6	85.9	81.9	102.2
	4	85.7	85.4	46.3	84.9	77.5	80.0	103.3
5% 葡萄糖注射液	0	94.4	95.5	90.9	99.2	94.2	99.6	100.0
	1	92.5	95.2	75.6	99.1	94.1	99.3	112.7
	4	86.1	91.8	74.2	97.0	92.5	99.1	117.6

注:丹红注射液和胞磷胆碱钠注射液共同溶于同一溶媒后立即进样及间隔固定时间进样。

的稳定性对用药安全也具有重要意义。

丹红注射液主要有效成分为丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、对香豆酸、迷迭香酸和丹酚酸 B<sup>[1,12-13]</sup>。胞磷胆碱钠注射液属于一种核苷衍生物,可通过降低脑血管阻力,增加血流量促进脑组织物质代谢,进而改善脑循环。丹红注射液与胞磷胆碱钠注射液的配伍结果显示,二者配伍后在 0.9% 氯化钠注射液和 5% 葡萄糖注射液溶媒中的外观性状和 pH 均无明显变化(4 h 内),不溶性微粒数在 4 h 内均符合标准。《中药注射剂临床使用基本原则》规定中药注射剂应单独使用。需同时使用 2 种或 2 种以上中药注射剂时,严禁混合配伍,应分开使用。除有特殊说明,中药注射剂不宜 2 个或 2 个以上品种同时共用一条通道。因此,在临床实际应用中一般不会将 2 种注射剂直接混合于同一溶媒后使用。但体外的不混合不能避免进入体内后两药物可能的相互作用。为了保证体内使用的安全有效,所以本文先对两药物可能的理化配伍禁忌进行了研究,以期为二者的临床合理应用提供依据。

丹红注射液和胞磷胆碱钠注射液均以葡萄糖注射液为溶媒时,二者的联合使用可无严格的时间间隔,因为两者体外混合配伍后主要成分含量在 4 h 内相对稳定。但二者均以氯化钠注射液为溶媒时,为了避免丹红注射液中主要成分含量发生明显变化而影响疗效,二者的联合使用在临床上应有一定的时间间隔,但间隔时间的确定应根据二者的体内药动学行为进行确定。所以,体外配伍后有成分含量发生明显变化并不代表 2 种药物联合使用不合理,而是应该结合其体内的药动学行为制定合理的“给药时间窗”间隔,进而保证不影响药物中主要成分的含量和协同作用。

[参考文献]

[1] LI M J, WANG F Q, HUANG Y H, et al. Systemic exposure to and disposition of catechols derived from *Salvia miltiorrhiza* roots (Danshen) after intravenous

dosing DanHong injection in human subjects, rats, and dogs[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(5):679-690.

[2] 李学林,马静.由丹红注射液看中药注射剂临床使用的“辨证”与“辨病”[J].*中国药房*, 2010, 21(47):4493-4495.

[3] LI X L, TANG J F, LI W X, et al. Postmarketing safety surveillance and reevaluation of danhong injection: clinical study of 30888 cases [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/610846.

[4] 黄宇星,刘二伟.联合用药的药物相互作用及研究方法[J].*药物评价研究*, 2014, 37(3):276-279.

[5] 刘彦卿,洪燕君,曾苏.代谢性药物-药物相互作用的研究进展[J].*浙江大学学报:医学版*, 2009, 38(2):215-224.

[6] 唐石磊,高园林.盐酸川芎嗪注射液联合补阳还五汤对气虚血瘀证急性脑梗死血液黏度及凝血因子的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(24):161-164.

[7] 张倩,居文政,郭建明,等.基于临床统计丹红注射液常见联合用药的药物相互作用文献研究[J].*中国医院药学杂志*, 2016, 36(9):773-777.

[8] 郭建超.丹红注射液联合胞磷胆碱钠治疗缺血性脑卒中疗效观察[J].*慢性病学杂志*, 2014, 15(8):627-628.

[9] 邓小娟,黄元奎.丹红注射液联合胞磷胆碱钠治疗老年人椎基底动脉供血不足(附 44 例报告)[J].*长江大学学报:自然科学版*, 2011, 8(9):164-165.

[10] 熊秋菊,朱雪松,郑芳.丹红注射液与 5 种溶媒配伍分析[J].*中国药师*, 2009, 12(8):1157-1158.

[11] 龚建华,孔凡有.丹红注射液与不同溶媒配伍时不溶性微粒及 pH 值的变化[J].*现代诊断与治疗*, 2013, 23(10):1674-1675.

[12] LIU X S, WU Z Z, YANG K, et al. Quantitative analysis combined with chromatographic fingerprint for comprehensive evaluation of Danhong injection using HPLC-DAD [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, doi: 10.1016/j.jpba.2012.12.013.

[13] TANG J F, LI W X, TAN X J, et al. A novel and improved UPLC-QTOF/MS method for the rapid analysis of the chemical constituents of Danhong injection [J]. *Anal Methods*, 2016, 14(8):2904-2914.

[责任编辑 刘德文]