

• 技术与方法 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.26.018

注射用二丁酰环磷腺苷钙与转化糖电解质注射液的配伍稳定性及 辅助用药管理对策研究*

王 静,王 钦,高 捷,徐 新,殷晓芹,陈伯华[△]

(南通大学附属医院药学部,江苏南通 226001)

[摘要] 目的 探讨注射用二丁酰环磷腺苷钙在转化糖电解质注射液中的稳定性及辅助用药管理。

方法 配制对照品溶液、供试品溶液、配伍溶液。按照《中国药典》(2015 年版)的要求检查注射用二丁酰环磷腺苷钙与转化糖电解质注射液配伍溶液的颜色、澄清度、pH、不溶性微粒,采用高效液相色谱法检测配伍溶液中的药物相对百分含量。**结果** 二丁酰环磷腺苷钙的峰形良好,保留时间为 5.6 min。二丁酰环磷腺苷钙在 5.62~500.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 质量浓度的线性关系良好,定量限为 5.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$,检测限为 2.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。二丁酰环磷腺苷钙的相对标准偏差(RSD)为 0.36%,该分析方法的重复性良好。低、中、高浓度各样品在室温下放置 0、1、2、4、6、12 h 和 1、2、3、4、5、6 d 稳定,回收率分别为(101.3±0.89)%、(98.6±1.06)%、(99.2±0.91)%。0、1、2、4、6、12、24 h 后,配伍溶液 I~V 均为无色澄清液体、pH 值均无明显变化。配伍溶液 III~V 的不溶性微粒符合药典的规定,I、II $\geq 10 \mu\text{m}$ 不溶性微粒数量超出药典的规定。配伍溶液 I~V 中的二丁酰环磷腺苷钙相对百分含量符合药典要求。**结论** 注射用二丁酰环磷腺苷钙的使用应严格掌握其适应证,并只能使用说明书规定的溶媒。

[关键词] 注射用二丁酰环磷腺苷钙;转化糖电解质注射液;配伍稳定性;辅助用药管理;重点监控药品

[中图分类号] R969.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)26-3431-05

Compatibility stability of calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate in multiple electrolytic and invert sugar injection and management strategies of adjuvant drugs*

WANG Jing, WANG Qin, GAO Jie, XU Xin, YIN Xiaoqin, CHEN Bohua[△]

(Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the compatibility stability of calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate in multiple electrolytic and invert sugar injection and the management of hospital adjuvant drugs.

Methods Preparation of reference solution, sample solution and compatibility solution. According to the requirements of the Chinese Pharmacopoeia (2015 Edition), the color, clarity, pH value and insoluble particles of compatibility solution with calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate and multiple electrolytic and invert sugar injection were examined. **Results** The spike of calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate was good, the retention time was 5.6 min. Calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate had a good linear relationship at the concentration of 5.62—500.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The limit of quantification was 5.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and the detection limit was 2.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The relative standard deviation (RSD) of calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate was 0.36%. The method was reproducible. The samples with low, medium and high concentrations were stable at room temperature for 0, 1, 2, 4, 6, 12 h and 1, 2, 3, 4, 5, 6 d, the recoveries were (101.3±0.89)%, (98.6±1.06)% and (99.2±0.91)% respectively. After 0, 1, 2, 4, 6, 12 and 24 h, the I—V of the compatible solution was colorless clarified liquid, and the pH value had no obvious change. The insoluble particles of compatible solution III—V accorded with the stipulation of Pharmacopoeia, and the number of insoluble particles of I and II $\geq 10 \mu\text{m}$ micron exceeded the stipulation of Pharmacopoeia. The relative percentage of the drugs in compatibility solutions I—V met the requirements of pharmacopoeia. **Conclusion** The indication of calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate for injection should be strictly controlled and only the solvent prescribed in the instructions should be used.

[Key words] calcium dibutyryl adenosine cyclophosph-ate for injection; multiple electrolytic and invert sugar injection; compatibility stability; management of adjuvant drug; key monitoring drugs

* 基金项目:2016 年度南通市科技计划项目(MS22016055)。 作者简介:王静(1983—),主管药师,硕士,主要从事医院药学、药理学研究。

[△] 通信作者, E-mail:1427846583@qq.com。

二丁酰环磷腺苷钙是一种蛋白激酶激活剂,在体内能激活蛋白激酶 A、蛋白激酶 C,而蛋白激酶是由 2 个催化亚基与 2 个调节亚基构成的别构酶,其中催化亚基能催化多种酶的磷酸化作用^[1]。因此,二丁酰环磷腺苷钙能增强心肌中蛋白激酶的活性,可用于急性心肌梗死、心绞痛、心源性休克、心肌炎的辅助治疗,也能用于术后网膜下出血,并能与抗肿瘤药物联合发挥白血病的辅助治疗作用^[2-3]。转化糖电解质注射液的主要成分是果糖、葡萄糖及多种人体所需的电解质,在临床中可用于需非口服途径补充水分、电解质或能量的患者的补液治疗^[4-5]。由于其中含有果糖和乳酸钠,在临床应用中有可能会出现风疹、脸红、发热等不良反应^[6]。

本研究旨在了解注射用二丁酰环磷腺苷钙在转化糖电解质注射液中的稳定性,为临床用药安全和医院辅助用药管理提供实验数据支撑。

1 材料与方法

1.1 仪器 1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),包括四元泵、紫外检测器、手动进样器、色谱工作站、真空脱气机;FRQ-1010HT 型超声波清洗机(杭州法兰特超声波科技有限公司);Cary 100 Conc 型紫外可见光分光光度计(美国 Varian 公司);BP211D 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司);6178 型台式 pH/电化学测量仪(美国 Jenco 公司)。

1.2 试药 注射用二丁酰环磷腺苷钙(每瓶 20 mg,上海上药第一生化药业有限公司,批号:1608908);转化糖电解质注射液(每袋 250 mL,四川美大康佳乐药业有限公司,批号:16050321);5%葡萄糖注射液(每袋 250 mL,四川科伦药业股份有限公司,批号:P16071405);0.9%氯化钠注射液(每袋 250 mL,四川科伦药业股份有限公司,批号:P17040604);乙腈(色谱纯,国药化学试剂公司);灭菌注射用水(每瓶 500 mL,四川科伦药业股份有限公司,批号:M17050811);磷酸二氢钾(分析纯,国药化学试剂公司);二丁酰环磷腺苷钙对照品(湖北拓楚慷元医药有限公司,批号:1612035,纯度 99.3%)。

1.3 方法

1.3.1 色谱条件 色谱柱:Diamondsil C₁₈ 柱(美国 Thermo 公司,4.6 mm×150.0 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.68%磷酸二氢钾溶液(24:76),采用 0.2%醋酸溶液调整 pH 至 4.5;进样量:20 μL;流速:0.8 mL/min;柱温:30 ℃;检测波长:272 nm。

1.3.2 溶液配制 对照品溶液:精密称取二丁酰环磷腺苷钙对照品 250 mg 置于 500 mL 容量瓶中,加适量流动相超声溶解,然后加流动相至刻度,摇匀,即得二丁酰环磷腺苷钙质量浓度 500 μg/mL 的对照品溶液。供试品溶液:取注射用二丁酰环磷腺苷钙 2 支

(40 mg),置于 250 mL 容量瓶中,加适量流动相超声溶解,然后加流动相至刻度,摇匀,即得注射用二丁酰环磷腺苷钙供试品溶液。配伍溶液:对照药品说明书,并结合本院临床用药实际和辅助用药专项处方点评情况配制配伍溶液,以下配伍溶液均在 25 ℃、未避光、净化操作台中配制。(1)取注射用二丁酰环磷腺苷钙 2 支(40 mg),在 250 mL 转化糖电解质注射液中抽取 5 mL 溶解注射用二丁酰环磷腺苷钙,再将溶解液注入剩余的转化糖电解质注射液中,摇匀,即得配伍液 I。(2)取注射用二丁酰环磷腺苷钙 3 支(60 mg),在 250 mL 转化糖电解质注射液中抽取 5 mL 溶解注射用二丁酰环磷腺苷钙,再将溶解液注入剩余的转化糖电解质注射液中,摇匀,即得配伍液 II。(3)取注射用二丁酰环磷腺苷钙 2 支(40 mg),抽取 5 mL 0.9%氯化钠注射液溶解注射用二丁酰环磷腺苷钙,再将溶解液注入 250 mL 转化糖电解质注射液中,摇匀,即得配伍液 III。(4)取注射用二丁酰环磷腺苷钙 2 支(40 mg),在 250 mL 5%葡萄糖注射液中抽取 5 mL 溶解注射用二丁酰环磷腺苷钙,再将溶解液注入剩余的 5%葡萄糖注射液中,摇匀,即得配伍液 IV。(5)取注射用二丁酰环磷腺苷钙 2 支(40 mg),在 250 mL 0.9%氯化钠注射液中抽取 5 mL 溶解注射用二丁酰环磷腺苷钙,再将溶解液注入剩余的 0.9%氯化钠注射液中,摇匀,即得配伍液 V。

1.3.3 标准曲线 精密量取对照品溶液适量,用流动相稀释成二丁酰环磷腺苷钙质量浓度 15.62、31.25、62.50、125.00、250.00、500.00 μg/mL 的系列对照品溶液。取上述系列溶液适量,采用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,按照色谱条件,采用高效液相色谱法进样分析,并记录峰面积。以待测药品的质量浓度 c 为横坐标,对应的峰面积 A 为纵坐标,建立直线线性回归方程。将对照品混合溶液逐步稀释,按照信噪比 3.0 确定该方法的检测限。

1.3.4 重复性试验 配制二丁酰环磷腺苷钙质量浓度 125.00 μg/mL 对照品溶液,共配制 6 份,采用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,按照色谱条件进样分析,并记录峰面积。

1.3.5 稳定性试验 配制对照品溶液,并稀释成二丁酰环磷腺苷钙质量浓度 15.62、125.00、500.00 μg/mL 的低、中、高浓度对照品溶液,每个浓度各配制 3 份,采用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,按照色谱条件进样分析,并记录峰面积。

1.3.6 回收率试验 精密称取二丁酰环磷腺苷钙对照品 250 mg 置于 500.00 mL 容量瓶中,加适量 5%葡萄糖注射液超声溶解,然后加 5%葡萄糖注射液至刻度,摇匀,即得二丁酰环磷腺苷钙质量浓度 500 μg/mL 的 5%葡萄糖注射液混合溶液,再逐级稀释至

125.00、15.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度。采用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,按照色谱条件进样分析,并记录峰面积。

1.3.7 配伍稳定性 按照《中国药典》(2015 年版)的要求检查注射用二丁酰环磷腺苷钙与转化糖电解质注射液配伍溶液的颜色、澄清度、pH、不溶性微粒,采用高效液相色谱法检测配伍溶液中的药物相对百分含量。

2 结 果

2.1 方法学考察

2.1.1 专属性考察 待测药品的峰形良好,二丁酰环磷腺苷钙的保留时间为 5.6 min,见图 1。

2.1.2 标准曲线 线性回归方程为: $A=42.688c+55.450$ ($r=0.9998$),二丁酰环磷腺苷钙在 5.62~500.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 质量浓度的线性关系良好,定量限为 5.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$,检测限为 2.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

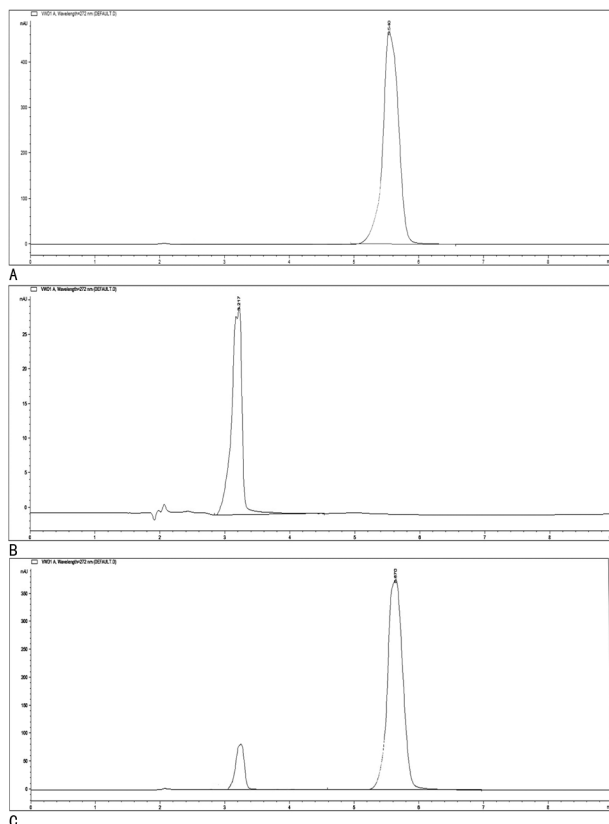
2.1.3 重复性试验 二丁酰环磷腺苷钙的峰面积分别为 5 393.6、5 409.5、5 380.9、5 426.8、5 399.4、5 372.8,相对标准偏差(RSD)为 0.36%,该分析方法的重复性良好。

2.1.4 稳定性试验 低、中、高浓度各样品在室温下放置 0、1、2、4、6、12 h 和 1、2、3、4、5、6 d 稳定,见表 1。

2.1.5 回收率试验 低、中、高浓度二丁酰环磷腺苷钙的回收率分别为 (101.3 \pm 0.89)%、(98.6 \pm 1.06)%、(99.2 \pm 0.91)%。

2.2 配伍稳定性 0、1、2、4、6、12、24 h 后,配伍溶液 I~V 均为无色澄清液体,pH 值均无明显变化,见表 2。转化糖电解质注射液、5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液和配伍溶液 III、IV、V 的不溶性微粒符合

药典的规定,而配伍溶液 I、II $\geq 10 \mu\text{m}$ 不溶性微粒数量超出药典的规定,见表 3。配伍溶液 I、II、III、IV、V 中的二丁酰环磷腺苷钙相对百分含量符合药典要求,见表 4、图 2。



A: 二丁酰环磷腺苷钙对照品溶液; B: 5%葡萄糖注射液; C: 5%葡萄糖注射液+二丁酰环磷腺苷钙对照品溶液

图 1 二丁酰环磷腺苷钙的高效液相色谱法色谱图

表 1 分析方法的稳定性试验

浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	平均峰面积						日内 RSD (%)	平均峰面积						日间 RSD (%)
	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	
15.62	722.2	718.6	726.9	728.5	714.0	710.4	0.99	712.5	721.8	714.6	716.8	719.0	714.3	0.48
125.00	5 406.5	5 385.7	5 380.1	5 411.0	5 396.8	5 381.4	0.24	5 396.0	5 410.5	5 412.6	5 384.3	5 380.4	5 371.5	0.31
500.00	21 409.0	21 368.0	21 473.0	21 369.0	21 395.0	21 370.0	0.19	21 395.0	21 434.0	21 453.0	21 381.0	21 346.0	21 344.0	0.21

表 2 配伍溶液的 pH 变化

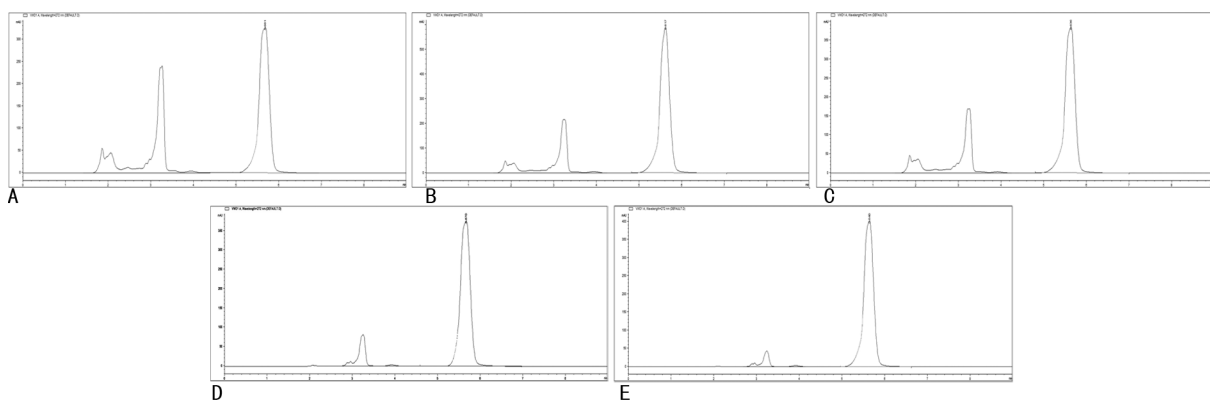
配伍溶液	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	RSD (%)
配伍溶液 I	4.54	4.54	4.58	4.54	4.55	4.55	4.56	0.32
配伍溶液 II	4.56	4.56	4.57	4.58	4.57	4.59	4.55	0.29
配伍溶液 III	4.55	4.58	4.56	4.59	4.58	4.58	4.57	0.30
配伍溶液 IV	4.43	4.39	4.35	4.46	4.39	4.38	4.43	0.85
配伍溶液 V	6.18	6.15	6.20	6.23	6.20	6.18	6.17	0.41
转化糖电解质注射液	4.59	4.55	4.56	4.58	4.57	4.50	4.58	0.66
5%葡萄糖注射液	4.36	4.42	4.43	4.39	4.42	4.40	4.36	0.65
0.9%氯化钠注射液	6.23	6.15	6.15	6.19	6.17	6.15	6.15	0.49

表 3 配伍溶液的不溶性微粒($\bar{x} \pm s$, 个/mL)

配伍溶液	粒径(μm)	0 h	1 h	2 h	4 h	24 h
配伍溶液 I	≥ 10	25.2 ± 3.8	21.5 ± 2.5	23.7 ± 2.4	24.0 ± 1.7	29.8 ± 2.4
	≥ 25	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1
配伍溶液 II	≥ 10	22.8 ± 2.1	27.6 ± 2.5	25.2 ± 1.8	29.5 ± 2.0	36.2 ± 2.5
	≥ 25	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2
配伍溶液 III	≥ 10	11.8 ± 2.1	16.7 ± 1.8	15.2 ± 3.0	19.4 ± 2.8	17.8 ± 3.4
	≥ 25	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0
配伍溶液 IV	≥ 10	6.8 ± 0.9	7.2 ± 1.0	9.5 ± 1.2	7.6 ± 1.5	8.7 ± 0.8
	≥ 25	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1
配伍溶液 V	≥ 10	9.0 ± 0.7	8.1 ± 0.8	9.1 ± 1.0	12.8 ± 1.6	16.5 ± 1.2
	≥ 25	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
转化糖电解质注射液	≥ 10	5.3 ± 0.9	5.0 ± 0.7	4.1 ± 0.6	5.9 ± 0.8	5.4 ± 0.6
	≥ 25	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
5%葡萄糖注射液	≥ 10	4.2 ± 0.8	5.1 ± 0.5	3.8 ± 0.7	5.9 ± 0.4	5.3 ± 0.8
	≥ 25	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
0.9%氯化钠注射液	≥ 10	3.6 ± 0.5	6.8 ± 0.7	5.2 ± 0.7	6.1 ± 0.5	5.6 ± 0.7
	≥ 25	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

表 4 配伍溶液的二丁酰环磷腺苷钙相对百分含量($\bar{x} \pm s$, %)

配伍溶液	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h
配伍溶液 I	98.8 ± 1.0	98.2 ± 0.9	99.4 ± 1.0	99.3 ± 0.8	99.8 ± 1.1	98.6 ± 1.0	98.3 ± 1.1
配伍溶液 II	99.2 ± 0.8	99.0 ± 0.9	98.8 ± 0.8	99.7 ± 0.9	100.5 ± 1.1	98.6 ± 1.3	99.0 ± 1.3
配伍溶液 III	99.7 ± 0.9	100.6 ± 0.8	100.4 ± 1.1	99.8 ± 1.0	99.1 ± 1.3	99.0 ± 1.7	100.5 ± 1.2
配伍溶液 IV	100.5 ± 0.7	100.1 ± 1.0	98.9 ± 0.7	99.6 ± 0.9	100.2 ± 1.2	99.2 ± 0.9	99.3 ± 1.2
配伍溶液 V	101.5 ± 0.6	100.2 ± 0.8	99.8 ± 1.2	101.8 ± 1.0	101.0 ± 1.1	100.8 ± 0.8	100.5 ± 1.1



A: 配伍溶液 I; B: 配伍溶液 II; C: 配伍溶液 III; D: 配伍溶液 IV; E: 配伍溶液 V

图 2 配伍溶液的高效液相色谱法色谱图

3 讨论

转化糖电解质注射液由于含有葡萄糖和果糖, 厂家在制备时已调整 pH 至弱酸性, 这是为了保护葡萄糖、果糖的稳定性。葡萄糖在 pH 3~5 时结构最为稳定, 如果 pH 偏低或温度过高, 以及有金属离子催化, 葡萄糖会转化成 5-羟甲基糠醛, 继而形成黄棕色聚合物, 产生变色现象。如果 pH 偏高, 葡萄糖会差向异

构化为果糖, 受热后更易产生 5-羟甲基糠醛, 葡萄糖与碱性药物配伍也会异构化和受热变色。二丁酰环磷腺苷钙能在中性和弱酸性中保持稳定, 其说明书中也规定, 可溶于 0.9% 氯化钠注射液中肌肉注射或溶于 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注。本研究采用了弱酸性流动相, 高效液相色谱法色谱图表明配伍液经微孔滤膜过滤后, 待测药物的峰形良好, 该方法专属性

良好。

二丁酰环磷腺苷钙能激活心肌中蛋白激酶,临床中主要用于急性心肌梗死、心绞痛、心源性休克、心肌炎的辅助治疗^[7]。在过去的临床观察中,二丁酰环磷腺苷钙也出现了一些不良反应,如甲亢性心脏病患者输注二丁酰环磷腺苷钙后可能会出现恶心、呕吐等^[8]。

转化糖电解质注射液中含有葡萄糖、果糖、钠、钾、镁等多种成分,其中果糖可在肝、肾与小肠内通过果糖激酶的催化而转变为 1-磷酸果糖。果糖可在体内转化成葡萄糖或糖元,可绕过糖酵解过程中的限速酶磷酸果糖激酶,因而,在肝脏中果糖的分解速率快于葡萄糖;此外,果糖的代谢强度与其浓度相关,并不受胰岛素水平的影响,且果糖吸收过程不会造成低血糖反应。因而转化糖电解质尤其适用于烧创伤、术后及感染等胰岛素抵抗状态时需补充电解质、水或能量的补液治疗。

转化糖电解质注射液的说明书中明确载明:“与含钙药物配伍可能会产生沉淀”,其原因在于果糖会与某些药物中的钙离子发生化学反应,产生果糖钙不溶性微粒。本研究的结果表明,采用药品说明书规定的溶媒 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液不会导致配伍液不溶性微粒增加;直接用转化糖电解质注射液溶解注射用二丁酰环磷腺苷钙的配制方法会导致大于或等于 10 μm 不溶性微粒增加;而使用 0.9%氯化钠注射液溶解注射用二丁酰环磷腺苷钙再加入转化糖电解质注射液的配制方法则不会导致不溶性微粒增加。不溶性微粒的直径很小,因此在配置输液时无法通过肉眼观察到沉淀和变色现象,将这样的含有不溶性微粒的输液直接静脉滴注入患者体内具有极大的危害。输液中的不溶性微粒进入机体血液循环后,经过较大的静脉流入毛细血管网,在血液循环中作为异物不能被吸收和代谢,由于肾脏只能排泄直径小于 3 μm 的微粒,较大的不溶性微粒无法通过正常途径排出体外。因此,不溶性微粒的危害严重而且持久。不溶性微粒可能引起变态反应、热源样反应、静脉炎、肉芽肿、局部组织栓塞或坏死,以及肿瘤样反应或肿瘤形成^[9-10]。

转化糖电解质注射液的说明书中并未载明可以作为溶媒稀释静脉药物,而实际上很多医院由于种种原因将转化糖电解质注射液作为药物溶媒使用,不少研究报道了相关的配伍禁忌问题。李秋等^[11]发现转化糖电解质注射液与中药注射剂丹参多酚盐、血栓通配伍,可引起不溶性微粒超过药典标准。洪远等^[12]发现转化糖电解质注射液与多烯磷脂酰胆碱注射液、注射用炎琥宁配伍会产生浑浊现象,与血必净注射液配伍会产生絮状物,与头孢曲松钠他唑巴坦钠、多种微

量元素注射液、门冬氨酸鸟氨酸配伍后会颜色加深,并建议临床中不宜将转化糖电解质注射液代替生理盐水和葡萄糖作为溶媒使用。

由于二丁酰环磷腺苷钙和转化糖电解质注射液配伍不符合二者说明书的规定,且会导致不溶性微粒数量增加,这种超说明书配伍会对患者的用药安全产生危害,对于医院也存在法律风险^[13-15]。由此,2017 年 7 月 13 日本院药事管理与药物治疗学委员会发布了《关于加强部分药品临床合理使用管控的通知》,其中规定:转化糖电解质注射液一律不得作为溶媒使用,并应严格控制其用药适宜性;注射用二丁酰环磷腺苷钙的使用应严格掌握其适应证,并只能使用说明书规定的溶媒;药学部发现上述不合理处方/用药医嘱的,药房将拒绝调配;在处方点评中发现上述不合理使用现象的,将列入处方点评专项考核,对有关处方医生予以处罚。该通知在全院办公平台上发布后,药学部积极开展医嘱实时审核和处方专项点评工作,取得了较满意的管理效果,转化糖电解质注射液作为溶媒及与二丁酰环磷腺苷钙配伍使用的现象明显下降,提高了临床用药安全性和合理性。

参考文献

- [1] 赵峻波,薛俊峰,姬馨彤,等. 二丁酰环磷腺苷钙联合依达拉奉治疗急性脑出血的疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(12):1296-1297.
- [2] 徐海明,张景泽,张蕾,等. 人参果皂苷联合二丁酰环磷腺苷钙治疗慢性心力衰竭合并缓慢型心律失常的疗效[J]. 中国老年学杂志,2017,37(6):1384-1386.
- [3] 孙泽刚,冯泽瑞,许迎春,等. 心肌缺血再灌注致急性肺损伤的机制与二丁酰环磷腺苷钙的保护效应[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(7):846-849.
- [4] 任柏林,杨清存,卢锡华. 5%转化糖电解质液不同输注速度对患者围术期血糖及电解质的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(9):877-879.
- [5] 陈瑶,刘青青,肖雨婷. 转化糖电解质注射液对择期手术患者血糖及电解质的影响[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(24):1991-1993.
- [6] 徐刚,高劲,冯艳平. 转化糖电解质注射液用于老年食管癌患者的安全性分析[J]. 中国老年学杂志,2014,34(15):4134-4135.
- [7] 潘丹婷,林淑瑜,甘惠贞. 注射用二丁酰环磷腺苷钙与肌苷注射液配伍稳定性考察[J]. 解放军药学报,2015,31(2):155-157.
- [8] 陈文平,张淑波,丁婷. 某院 27 例二丁酰环磷腺苷钙不良反应报告分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(5):402-404.
- [9] LANGILLE S E. Particulate matter in injectable drug products[J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2013, 67(3): 186-200.

- Symptoms among Adults of an Acid Rain-Plagued City in Southwest China; Prevalence and Risk Factors[J]. *Polish J Environmental Studies*, 2013, 22(3): 717-726.
- [4] SECCIA V, BALDINI C, LATORRE M, et al. Focus on the involvement of the nose and paranasal sinuses in eosinophilic granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): nasal cytology reveals infiltration of Eosinophils as a very common feature[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 175(1/2): 61-69.
- [5] LIU H J, PENG L H, LIU C, et al. Activation of bombesin receptor subtype-3 promotes antigen-presenting action in human bronchial epithelial cells[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 175(1/2): 53-60.
- [6] 徐文林, 王爱敏, 于桂玲, 等. 家庭环境及家庭功能与儿童哮喘自我管理水平的关联性研究[J]. *中华护理杂志*, 2014, 49(11): 1347-1352.
- [7] STEINEMANN A. Fragranced consumer products; effects on asthmatics[J]. *Air Qual Atmos Health*, 2018, 11(1): 3-9.
- [8] 周素英. 儿童哮喘流行病学调查及其影响因素分析[J]. *吉林医学*, 2014, 35(26): 5903.
- [9] 钱朝翠, 张妍蓓. 个体化系统性护理干预对支气管哮喘疾病控制效果的影响[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(5): 453-455.
- [10] YUAN L, LIANG C J, DIAO X P, et al. Metabolism studies on hydroxygenkwainin and genkwainin in human liver microsomes by UHPLC-Q-TOF-MS[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(4): 332-341.
- [11] TRIVEDI V, APALA D R, IYER V N. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2017, 23(2): 177-183.
- [12] URRIOLOA-MUNOZ P, LI X, MARETZKY T, et al. The xenoestrogens biphenol-A and nonylphenol differentially regulate metalloprotease-mediated shedding of EGFR ligands[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2247-2256.
- [13] 顾希茜, 段红梅, 向莉. 儿童哮喘控制测试在门诊定期随访管理中的应用价值[J]. *中华护理杂志*, 2014, 49(5): 625-628.
- [14] HUANG C Q, LI W, ZHANG Q F, et al. Anti-inflammatory activities of *Guang-Pheretima* extract in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophages[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 46.
- [15] COUTURE J, BEN-SHOSHAN M, PINEAU C A, et al. Risk of allergic conditions in children born to women with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(2): 315-319.
- [16] ANTIC D, JELICIC J, TRAJKOVIC G, et al. Is it possible to improve prognostic value of NCCN-IPI in patients with diffuse large B cell lymphoma? The prognostic significance of comorbidities[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(2): 267-276.
- [17] WRIGHT L S, RIFAS-SHIMAN S L, OKEN E, et al. Prenatal and early Life fructose, fructose-containing beverages, and midchildhood asthma [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(2): 217-224.
- [18] SELVADURAI H. Dietary influences on asthma; the generational impact of a sweet tooth? [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(2): 167-168.
- [19] 宋静, 李金泉, 王晗, 等. 甲醛暴露时间延长加剧小鼠哮喘模型肺氧化损伤并促进 IL-17 表达[J]. *生态毒理学报*, 2017(1): 251-259.
- [20] SINGHANIA A, WALLINGTON J C, SMITH C G, et al. Multitissue transcriptomics delineates the diversity of airway T cell functions in asthma[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(2): 261-270.

(收稿日期: 2018-03-10 修回日期: 2018-05-14)

(上接第 3435 页)

- [10] HOSSAIN M A, FRICIU M, AUBIN S, et al. Stability of penicillin G Sodium diluted with 0.9% Sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in polyvinyl chloride bag containers and elastomeric pump containers [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71(8): 669-673.
- [11] 李秋, 廖华, 王珊. 转化糖电解质与两种药物配伍致微粒增加[J]. *医药导报*, 2012, 31(2): 255-256.
- [12] 洪远, 叶建林, 殷建忠, 等. 转化糖电解质注射液与 7 种临床常用药配伍禁忌分析[J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(5): 570-571.
- [13] GOLOCORBIN K S, ILIKOVIC I, MIKOV M. Reasons for and frequency of off-label drug use[J]. *Med Pregl*, 2015, 68(1/2): 35-40.
- [14] AROCAS CASAÑ V, MATEO CARMONA J, GARCÍA MOLINA O, et al. Off-label prescription of drugs at hospital[J]. *Farm Hosp*, 2016, 40(2): 63-71.
- [15] KANNAN S, BAHL A, KHOSLA P P. Knowledge and perception of off-label drug use amongst prescribing physicians in a tertiary care hospital[J]. *Int J Risk Saf Med*, 2015, 27(4): 219-223.

(收稿日期: 2018-03-08 修回日期: 2018-05-12)