

# 动态显色法检测4种清热解毒类中药注射液中细菌内毒素含量<sup>Δ</sup>

张军霞<sup>1,2\*</sup>, 郭姣梅<sup>1</sup>, 周继春<sup>1</sup>, 李振国<sup>1</sup>, 陈 炜<sup>1</sup>, 张振中<sup>2</sup>(1.河南省食品药品检验所, 郑州 450003; 2.郑州大学药学院, 郑州 450001)

中图分类号 R927.1; R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1806-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.19

**摘要** 目的:建立定量检测4种清热解毒类中药注射液中细菌内毒素的试验方法。方法:采用动态显色法,测定温度为(37±0.5)℃,检测波长为405 nm,预设吸光度(*A*)值为0.1,反应时间为3 600 s。依据2015年版《中国药典》(四部)通则细菌内毒素检查法中的光度测定法及其指导原则,进行标准曲线可靠性试验和干扰试验,确定4个品种(清开灵注射液、复方半边莲注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液)的最大不干扰浓度并进行细菌内毒素定量检测。结果:可靠性试验中标准曲线的相关系数*r*为0.999;清开灵注射液、复方半边莲注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液分别在原液200、125、75、12.5倍及以下稀释倍数时对试剂检测无干扰作用;干扰试验中回收率均在50%~200%;样品中细菌内毒素含量分别小于1.66、1.04、0.62、0.104 EU/mL,均低于各样品规定的限值。结论:采用动态显色法可检测这4种中药注射液的细菌内毒素,且方法简单快捷,结果稳定可靠。

**关键词** 动态显色法;清热解毒类;中药注射液;细菌内毒素;干扰试验

## Content Determination of Bacterial Endotoxin in 4 Kinds of Heat-clearing and Detoxifying TCM Injections by Kinetic Chromogenic Assay

ZHANG Junxia<sup>1, 2</sup>, GUO Jiamei<sup>1</sup>, ZHOU Jichun<sup>1</sup>, LI Zhenguo<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>1</sup>, ZHANG Zhenzhong<sup>2</sup> (1.Henan Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China; 2.School of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To set up the method for quantitative determination of bacterial endotoxin in 4 kinds of heat-clearing and detoxifying TCM injections. METHODS: The kinetic chromogenic assay (KCA) method was used. The determination conditions included detection temperature (37 ± 0.5) °C, detection wavelength 405 nm, preset absorbance (*A*) 0.1, and reaction time 3 600 s. According to photometry method and guidance principle general rule of bacterial endotoxin test in 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part IV), reliability test and interference test of standard curve were conducted. The non-interference concentration of 4 type (Qingkailing injection, Compound Banbianlian injection, Yinzhihuang injection and Shuanghuanglian injection) was determined and quantitative determination of bacterial endotoxin was also conducted. RESULTS: The correlation coefficient *r* of standard curve was 0.999. Qingkailing injection, Compound Banbianlian injection, Yinzhihuang injection and Shuanghuanglian injection didn't interfere with the detection of tachypleus amebocyte lysate in 200, 125, 75 and 12.5 times and below dilution times respectively. The recoveries were 50%-200%, and the contents of bacterial endotoxin in samples were 1.66, 1.04, 0.62, 0.104 EU/mL, which were all lower than the limits of samples. CONCLUSIONS: KCA is suitable for the detection of bacterial endotoxin in 4 kinds of TCM injections. The method is simple, convenient, stable and reliable.

**KEYWORDS** Kinetic chromogenic assay; Heat-clearing and detoxifying; TCM injection; Bacterial endotoxin; Interference test

清开灵注射液、复方半边莲注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液这4种中药注射液均具有清热解毒功效,临床疗效显著<sup>[1-8]</sup>。但随着其在临床应用的日益广泛,不良反应报道也明显增加<sup>[9-11]</sup>。目前,仅清开灵注射液收录在2015年版《中国药典》(一部)中,其余3种分别收录在《国家中成药标准汇编:中成药地方标准上升国家标准部分:眼科 耳鼻喉科 皮肤科 分册》(复方半边莲注射液)、国家食品药品监督管理局国家药品标准WS3-B-2104-96-2010(双黄连注射液)和WS3-B-2736-97

(茵栀黄注射液)中。这4种中药注射液的热原检查方法均为家兔热原法,该方法为限量方法,灵敏度较低,重现性不好。同时这4种均有清热作用,有内毒素污染时家兔升温可能会受药品本身药理作用的影响,即其升温作用可能被一定程度地抑制,从而影响热原物质的检查。细菌内毒素检查法具有高灵敏度、稳定性好、可定量检测等优点,可以更科学地反映该类药物内毒素的污染情况。

细菌内毒素是革兰氏阴性细菌细胞壁的脂多糖成分,极微量(1~5 ng/kg)的内毒素进入人体即可引起发热反应<sup>[12]</sup>;大剂量的细菌内毒素可引起机体发生内毒素休克、弥散性血管内凝血、多器官衰竭等反应甚至死

<sup>Δ</sup> 基金项目:河南省科技研发专项项目(No.162102310067)

\* 副主任药师, 硕士。研究方向:药品质量控制及药理毒理。电话:0371-63388226。E-mail:zjx312@163.com

亡<sup>[13-15]</sup>。故注射液中应严格控制细菌内毒素含量,以保证注射液的安全性。中药材由于生长、储存、运输、生产过程的特殊性,易受到微生物污染,加之细菌内毒素本身具有水溶性、耐热性、吸附性及不挥发性等性质<sup>[16]</sup>,使中药注射液中的细菌内毒素去除有一定难度,故对中药注射液内毒素检测方法的灵敏性和可靠性要求更高。动态显色法(Kinetic chromogenic assay, KCA)是光度测定法中显色基质法中的一种方法,是根据游离的对硝基苯胺的吸光度变化率与细菌内毒素浓度成正比关系,或反应混合物的吸光度到达事先设定的反应液吸光度变化值所需要时间的对数值与细菌内毒素浓度的对数值成反比关系而进行测定的一种方法。该方法灵敏度高、适用性强、操作简便,可批量检测故能节约时间和成本。本研究采用KCA对上述4种清热解毒类中药注射液的细菌内毒素含量进行检测,以建立4种中药注射液中细菌内毒素的定量检测方法。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Multiskan FC型内毒素仪(赛默飞世尔科技公司); BioProde 生物探针 5.2(湛江安度斯生物有限公司); 2H-2 BLENDER 涡旋振荡混合器(天津药典标准仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

清开灵注射液(河南省神农药业有限公司,批号:1608041、16071102、16040401,规格:10 mL/支); 复方半边莲注射液(河南同源制药有限公司,批号:161201、170401、170701,规格:2 mL/支); 茵栀黄注射液(神威药业集团有限公司,批号:170611D1、170612D2、170613D3,规格:10 mL/支); 双黄连注射液(河南福森药业集团有限公司,批号:1602021、1604363、1604413,规格:20 mL/支); 细菌内毒素工作标准品(CSE,批号:150601-201783,规格:80 EU/支)、细菌内毒素检查用水(BET水,批号:160001-201704,规格:5 mL/支)均来源于中国食品药品检定研究院; KCA 鲎试剂(批号:1604220,规格:0.35 mL/支,定量范围:20~0.01 EU/mL)、细菌内毒素检查反应板(批号:1510080)均来源于湛江安度斯生物有限公司。

## 2 方法

### 2.1 供试品细菌内毒素限值的确定

细菌内毒素限值( $L$ )= $K/M$ ,  $K$ 为人每千克体质量每小时可接受的最大细菌内毒素剂量,注射剂  $K=5$  EU/(kg·h)。首先去除稀释液的最大允许细菌内毒素含量( $K_0$ ),供试品的  $K_s=K-K_0$ ;  $M$ 为人每千克体质量每小时可接受的最大供试品剂量,以 mL/(kg·h)表示。按供试品说明书规定,取每日人用最大体积  $V$  进行计算,人均体质量按 60 kg 计算,假设供试品用 250 mL 葡萄糖注射液或氯化钠注射液稀释,则给药时间按 1 h 计算,  $M=$

$V/(60 \times 1)$ 。根据 2015 年版《中国药典》(四部)规定<sup>[17]</sup>,由于药物使用途径不同,为保证安全用药,药品的  $L$  确定为计算值的 1/2~1/3,故本文一律取计算值的 1/3 作为各供试品的  $L$ 。通过各品种的药品说明书计算得清开灵注射液、复方半边莲注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液的  $L$  分别为 2.0、5.0、3.0、1.0 EU/mL。

### 2.2 标准曲线可靠性试验

参照 KCA 鲎试剂说明书,按 2015 年版《中国药典》(四部)方法操作<sup>[17]</sup>。取 CSE 1 支,加 BET 水 800  $\mu$ L,涡旋振荡 15 min; 取适量,用 BET 水稀释成 1.0、0.1、0.01 EU/mL 3 个浓度,同时设阴性对照管。另取 KCA 鲎试剂,加 0.35 mL BET 水,充分溶解。取上述 CSE 系列浓度溶液及鲎试剂溶液各 25  $\mu$ L,加至反应板上,每个浓度均平行设立 3 孔,阴性对照平行设立 2 孔。采用 KCA,吸光度( $A$ )测定条件:温度( $37 \pm 0.5$ )  $^{\circ}$ C; 检测波长 405 nm; 预设  $A$  值 0.1,反应时间( $T$ )3 600 s,仪器自动以  $T$  的对数值( $\lg T$ )为横坐标,以质量浓度( $c$ )的对数值( $\lg c$ )为纵坐标,绘制标准曲线,计算相关系数( $r$ )。

### 2.3 供试品干扰试验

2.3.1 细菌内毒素系列溶液(C溶液) 标准曲线可靠性试验中的 1.0、0.1、0.01 EU/mL 3 个浓度的 CSE 溶液,分别记为  $E_{1.0}$ 、 $E_{0.1}$ 、 $E_{0.01}$ 。

2.3.2 供试品溶液(A溶液)的稀释 在不超过最大稀释倍数(MVD)下用 BET 水对供试品进行稀释,制成 2 倍稀释的 4 个系列浓度的溶液,记为  $S_1$ 、 $S_2$ 、 $S_3$ 、 $S_4$ 。

2.3.3 供试品阳性对照溶液(B溶液)的制备 将 0.1 EU/mL 浓度的细菌内毒素设为  $\lambda_m$ 。取  $S_1$  倍稀释的供试品与等量的 0.2 EU/mL CSE 溶液混合,即得到  $S_2$  倍供试品稀释液中含有浓度为 0.1 EU/mL 的细菌内毒素,记为  $S_2T_{0.1}$ 。同样制备  $S_1T_{0.1}$ 、 $S_3T_{0.1}$ 、 $S_4T_{0.1}$  一系列的供试品阳性溶液。

2.3.4 与 KCA 鲎试剂反应 取 A、B、C 溶液与 KCA 鲎试剂各 25  $\mu$ L,加至反应板上,每个浓度均平行设立 2 孔, BET 水作为阴性对照(即 D 溶液),平行设立 2 孔。依照“2.2”项下条件测定。按照标准曲线所得回归方程计算各供试品溶液和含标准细菌内毒素溶液的细菌内毒素含量  $c_i$  和  $c_s$ ,按下式计算该试验条件下的回收率( $R$ )。  $R=(c_s - c_i)/\lambda_m \times 100\%$ ,无干扰浓度下回收率应在 50%~200% 之间。

### 2.4 供试品细菌内毒素含量测定

依据干扰试验所得供试品无干扰浓度,对供试品进行检测,计算供试品细菌内毒素含量,以 EU/mL 表示,并进行样品细菌内毒素回收率测定。

## 3 结果

### 3.1 标准曲线的可靠性

根据 2015 年版《中国药典》(四部)<sup>[17]</sup>及鲎试剂使用

说明书对光度测定法的规定:标准曲线的 $r$ 的绝对值 $\geq 0.980$ ,阴性对照的 $T$ 大于标准曲线最低浓度( $c$ )的 $T$ ,反应重复管的变异系数(CV) $\leq 10\%$ 。将标准曲线进行线性回归,得到回归方程为 $\lg T=2.8424-0.3511\lg c$ , $|r|=0.999$ ,阴性对照的 $T>3600$  s(标准曲线最低点反应的 $T$ 为3397.5 s),反应重复管的CV均 $\leq 10\%$ 。可见,标准曲线试验成立,表明试验有效。KCA标准曲线的可靠性试验结果见表1。

表1 KCA标准曲线的可靠性试验结果( $n=3$ )

Tab 1 Results of reliability test of standard curve by KCA( $n=3$ )

细菌内毒素浓度,EU/mL	$T$ ,s	细菌内毒素实测值,EU/mL	CV,%
0(阴性对照)	$>3600$	$<0.0083$	0
0.01	3397.5	0.00979	1.98
0.1	1477.5	0.10441	0.34
1.0	672.5	0.97863	0.95

### 3.2 供试品干扰试验结果

清开灵注射液、复方半边莲注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液分别在200、125、75、12.5倍及以下浓度时回收率在50%~200%,表明在该稀释倍数下不存在增强或抑制的干扰作用。因此,可以确定4种注射液的最大无干扰浓度分别为200、125、75、12.5倍。12批供试品干扰试验结果见表2。

### 3.3 供试品中细菌内毒素的测定

使用系列浓度溶液生成的标准曲线(曲线方程 $\lg T=2.8424-0.3511\lg c$ , $r=0.999$ )分别计算4个品种A溶液最大无干扰浓度下的细菌内毒素含量。结果,各组平行管细菌内毒素含量的CV均 $<10\%$ ;供试品管的 $T$ 均 $>3600$  s;在最大无干扰浓度下各样品细菌内毒素含量实测值均 $<0.0083$  EU/mL,表明清开灵注射液、复方半边莲注射液、茵栀黄注射液、双黄连注射液原液细菌内毒素含量分别 $<1.66$ 、 $1.04$ 、 $0.62$ 、 $0.104$  EU/mL,均不超过各品种规定的细菌内毒素限值。

## 4 讨论

清开灵注射液是在传统古方安宫牛黄丸基础上研制而成的中药复方制剂,为临床常用的中药注射剂之一,用于治疗上呼吸道感染<sup>[1]</sup>、肺炎、高烧,具有解热作用<sup>[2]</sup>,能有效抑制细菌内毒素等致热原引起的家兔发热反应。复方半边莲注射液由半边莲、半枝莲、白花蛇舌草组成,所含化学成分主要为山梗菜碱、山梗菜酮碱、黄酮苷和皂苷等,具有清热、利水、消肿、解毒等作用<sup>[3]</sup>。茵栀黄注射液是由茵陈提取物、栀子提取物、黄芩苷、金银花提取物等提取物制成的中药注射剂,具有清热、解毒、利湿、退黄的功效<sup>[4]</sup>,临床用于肝胆湿热、面目悉黄、胸胁胀痛、恶心呕吐、小便黄赤,急性、迁延性、慢性肝炎等属上述证候者。双黄连注射液由金银花、黄芩、连翘等药材组成,具有抑菌、抗炎、抗病毒、增强肌体免疫功能等

表2 12批供试品干扰试验结果( $n=2$ )

Tab 2 Results of interference tests of 12 batches of samples( $n=2$ )

供试品名称	MVD(以 $\lambda=0.01$ EU/mL计)	供试品批号	标准细菌内毒素浓度,EU/mL	稀释倍数	平均 $T$ ,s	回收率,%	CV,%	
清开灵注射液	200	16080401	/	25	$>3600$	-	0	
			0.1	25	1913	39.79	2.31	
			/	50	$>3600$	-	0	
			0.1	50	1838	44.58	4.14	
			/	100	$>3600$	-	0	
			0.1	100	1731	52.89	0.05	
			/	200	$>3600$	-	0	
			0.1	200	1552	72.07	4.87	
			16071102	/	25	$>3600$	-	0
				0.1	25	1846	43.98	1.92
				/	50	$>3600$	-	0
				0.1	50	1789	48.10	2.87
		/		100	$>3600$	-	0	
		0.1		100	1679	57.62	0.43	
		16040401	/	200	$>3600$	-	0	
			0.1	200	1473	83.69	0.29	
			/	25	$>3600$	-	0	
			0.1	25	1832	44.97	0.88	
			/	50	$>3600$	-	0	
			0.1	50	2037	33.26	0.78	
			/	100	$>3600$	-	0	
			0.1	100	1792	47.91	0.83	
			/	200	$>3600$	-	0	
			0.1	200	1473	83.72	5.62	
复方半边莲注射液	500		161200	/	75	$>3600$	-	0
				0.1	75	1907	40.12	6.72
		/		125	$>3600$	-	0	
		0.1		125	1593	66.94	3.92	
		/		250	$>3600$	-	0	
		0.1		250	1502	79.12	2.19	
		/		500	$>3600$	-	0	
		0.1		500	1483	82.07	1.2	
		170401		/	75	$>3600$	-	0
				0.1	75	1749	51.34	5.64
				/	125	$>3600$	-	0
				0.1	125	1654	60.14	0.1
/	250		$>3600$	-	0			
0.1	250		1474	83.56	5.97			
170701	/	500	$>3600$	-	0			
	0.1	500	1497	79.92	0.15			
	/	75	$>3600$	-	0			
	0.1	75	1859	43.16	8.1			
	/	125	$>3600$	-	0			
	0.1	125	1731	52.86	1.91			
茵栀黄注射液	300	170611D1	/	250	$>3600$	-	0	
			0.1	250	1555	71.69	2.68	
			/	500	$>3600$	-	0	
			0.1	500	1438	89.66	1.6	
			/	37.5	$>3600$	-	0	
			0.1	37.5	1838	44.58	1.92	
			/	75	$>3600$	-	0	
			0.1	75	1544	73.26	3.63	
			/	150	$>3600$	-	0	
			0.1	150	1552	72.07	3.8	
			/	300	$>3600$	-	0	
			0.1	300	1471	83.98	8.42	

续表2  
Continued tab 2

供试品名称	MVD(以λ=0.01 EU/mL计)	供试品批号	标准细菌内毒素浓度, EU/mL	稀释倍数	平均T <sub>s</sub>	回收率, %	CV, %	
双黄连注射液	100	170612D2	/	37.5	>3 600	-	0	
			0.1	37.5	1 739	52.13	1.05	
			/	75	>3 600	-	0	
			0.1	75	1 492	80.66	2.93	
			/	150	>3 600	-	0	
			0.1	150	1 454	86.91	1.65	
			/	300	>3 600	-	0	
			0.1	300	1 484	81.92	2.11	
			170613D3	/	37.5	>3 600	-	0
				0.1	37.5	1 874	42.19	4.21
				/	75	>3 600	-	0
				0.1	75	1 522	76.28	2.49
		/		150	>3 600	-	0	
		0.1		150	1 439	89.45	5.65	
		1604363	/	300	>3 600	-	0	
			0.1	300	1 463	85.39	4.04	
			1604201	/	12.5	>3 600	-	0
				0.1	12.5	1 459	85.98	3.69
				/	25	>3 600	-	0
				0.1	25	1 398	97.23	6.12
				/	50	>3 600	-	0
				0.1	50	1 401	96.61	1.58
			1604413	/	100	>3 600	-	0
				0.1	100	1 406	95.61	0.1
/	12.5			>3 600	-	0		
0.1	12.5			1 427	91.63	2.19		
/	25	>3 600		-	0			
0.1	25	1 466		93.65	1.2			
1604413	/	50	>3 600	-	0			
	0.1	50	1 393	98.10	0.18			
	/	100	>3 600	-	0			
	0.1	100	1 412	94.33	0.98			
	/	12.5	>3 600	-	0			
	0.1	12.5	1 452	87.20	3.25			
	/	25	>3 600	-	0			
	0.1	25	1 421	92.69	5.12			
	/	50	>3 600	-	0			
	0.1	50	1 388	99.15	0.89			
	/	100	>3 600	-	0			
	0.1	100	1 398	97.11	0.29			

注：“/”表示未添加细菌内毒素；“-”表示无数据；“CV”项下“0”表示无变异

Note: “/” indicated no bacterial endotoxin was added; “-” indicated no data; the number of “0” in “CV” item indicated no variation

药理作用,同时对流感病毒、呼吸道合胞病毒等感染有拮抗作用,用于外感风热所致发热、咳嗽、咽痛、上呼吸道感染、轻型肺炎、急性腭扁桃体炎等<sup>[5-6]</sup>。近年来双黄连注射液已成为中医医院治疗上呼吸道感染性疾病的首选药物之一<sup>[7-8]</sup>。

自二十世纪八九十年代起,中药抗细菌内毒素的作用开始引起广大学者的重视。有研究<sup>[19]</sup>报道,大青叶提取物具有体外破坏细菌内毒素的作用,细菌内毒素与大青叶提取物接触后,注入家兔体内未引起发热效果。另

有研究<sup>[19]</sup>报道,大黄能显著抑制家兔细菌内毒素性发热。故热原法有可能不能检出有清热解毒作用的中药注射液中所含细菌内毒素。本研究中选择的4种中药注射液均属于清热解毒类,故需建立体外的方法检测这4种中药注射液是否被细菌内毒素污染以及其中的细菌内毒素含量。结果,样品中添加细菌内毒素后回收率均在50%~200%,表明方法准确。经体外检测各样品中细菌内毒素含量均远远低于规定的限值,与前期试验中4种制剂采用家兔法检测无热原反应的结果相吻合。但本试验未对家兔法进行深入研究,比如样品受细菌内毒素污染后对家兔发热的抑制作用有待进一步深入探讨。

中药注射液成分复杂,颜色较深,已有文献报道的体外检测方法,或不适用于某些中药注射液品种<sup>[20]</sup>,或检测方法较复杂,需多种试剂进行试验<sup>[21]</sup>。而本试验所采用的检测方法,所用试剂简单,大大简化了试验操作,且检测浓度范围广,可检测20~0.01 EU/mL浓度的细菌内毒素。由本试验结果可知,由于检测手段具有较高的灵敏度,故供试品有更大的MVD,在小于MVD的稀释倍数下,供试品不存在干扰作用。且在添加不同浓度的CSE时,回收率均符合规定,结果较为稳定。

#### 参考文献

- [1] 何文霞.清开灵注射液治疗小儿肺炎的临床分析[J].中国现代药物应用,2014,8(13):155-156.
- [2] 吴剑波,何志民.清开灵注射液联合糖皮质激素对大叶性肺炎患者血清IL-10及TNF-α水平的影响[J].中国生化药物杂志,2016,36(4):152-154.
- [3] 杨聪琴.复方半边莲治疗小儿急性支气管炎疗效观察[J].实用中医药杂志,2005,21(3):136-137.
- [4] 陈军,陈辉扬,刘志承,等.茵栀黄注射液对黄疸型病毒性肝炎的退黄效果与安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2005,5(6):461-465.
- [5] 赵振寰,荆伟丽,姜艳,等.双黄连注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床观察[J].中国药房,2016,27(29):4096-4098.
- [6] 徐媛媛,熊俊,张俊华,等.双黄连注射剂与抗生素比较治疗小儿肺炎疗效的系统评价[J].时珍国医国药,2011,22(7):1790-1793.
- [7] 桂曼青.双黄连注射剂与抗生素比较治疗小儿肺炎疗效的系统评价[J].航空航天医学杂志,2014,25(5):692-693.
- [8] 张海英,任晓蕾,李玉珍.双黄连注射液治疗小儿肺炎有效性的Meta分析[J].中国药房,2010,21(44):4205-4207.
- [9] 常学文,赵桂清.茵栀黄注射液致不良反应23例临床分析[J].中国社区医师,2008,10(10):79-80.
- [10] 陈文贵.浅谈中药及其制剂的过敏反应[J].中国药房,1995,6(5):47-48.
- [11] 刘文生.静脉用中药注射剂集中配置稳定性探讨[J].中国

# 磷酸奥司他韦颗粒剂联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童流感疑似病例的药物经济学评价<sup>Δ</sup>

陈圣洁<sup>1\*</sup>, 东蕾<sup>1</sup>, 蒋春颖<sup>2</sup>, 姜海燕<sup>3</sup>, 徐梅先<sup>4#</sup>(1.河北省儿童医院药剂科, 石家庄 050031; 2.河北省固安县人民医院, 河北固安 065500; 3.天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072; 4.河北省儿童医院重症一科, 石家庄 050031)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1810-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.20

**摘要** 目的:评价磷酸奥司他韦颗粒剂联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童流感疑似病例的有效性和经济性。方法:采用实际临床试验(PCT)设计方法,将180例儿童流感疑似病例随机分为对照组和试验组,每组90例。对照组口服磷酸奥司他韦颗粒剂,试验组在此基础上加服蒲地蓝消炎口服液。收集患儿的临床效果和成本数据,从患者角度进行成本-效果分析,运用多元线性回归和二元Logistic回归分别对成本和效果进行敏感度分析。结果:实际纳入对照组80例、试验组82例。两组患儿的临床有效率分别是80.00%、95.12%,不良反应发生率、合并用药(除联用抗生素外)、依从性等差异均无统计学意义( $P>0.05$ );平均药品成本分别是119.27、171.82元,平均总成本分别是203.46、257.03元;药品的增量成本-效果比(ICER)为347.55,总成本的ICER为354.30。敏感度分析结果与基础分析一致。结论:磷酸奥司他韦颗粒剂联合蒲地蓝消炎口服液治疗儿童流感疑似病例的疗效优于磷酸奥司他韦颗粒剂单用,但是磷酸奥司他韦颗粒剂单用更具有经济性。

**关键词** 流感;儿童;磷酸奥司他韦颗粒剂;蒲地蓝消炎口服液;成本效果分析

## Pharmacoeconomic Evaluation of Oseltamivir Phosphate Granules Combined with Pudilan Xiaoyan Oral Liquid in the Treatment of Suspected Case of Children Influenza

CHEN Shengjie<sup>1</sup>, DONG Lei<sup>1</sup>, JIANG Chunying<sup>2</sup>, JIANG Haiyan<sup>3</sup>, XU Meixian<sup>4</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China; 2. Gu'an County People's Hospital of Hebei Province, Hebei Gu'an 065500, China; 3. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 4. Pediatric Intensive Care Unit 1, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China)

- 药房, 2008, 19(24):1919-1920.
- [12] 党京丹. 细菌内毒素的研究及临床应用[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(7):771-773.
- [13] 孙哲. 细菌内毒素检验[J]. 世界最新医学信息文摘, 2012, 12(9):128-130.
- [14] HIRATA N, YANAQAWA Y, SATOH M, et al. Dendritic cell-derived TNF-alpha is responsible for development of IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cell[J]. *Cell Immunol*, 2010, 261(1):37-41.
- [15] NEWBY AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(12):2108-2114.
- [16] 邵英光, 李京华, 魏桂林, 等. 内毒素的去除策略[J]. 广州化学, 2003, 28(2):38-40.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:156-157, 401.
- [18] 黄继全. 大青叶抗内毒素的实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(2):70-71.
- [19] 谢恬, 魏杭英. 大黄对家兔内毒素性发热及血浆cAMP和cGMP含量的影响[J]. 上海中医药杂志, 1991(2):46-48.
- [20] 郝然, 刘婷, 易艳, 等. 动态浊度法检测5种中药注射液的内毒素含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24):120-123.
- [21] 曹春雨, 刘婷. 显色基质法检测6种中药注射液内毒素含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9):88-91.

<sup>Δ</sup> 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(No.20170391)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0311-85911423。E-mail:csj1971@163.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:儿童重症医学。电话:0311-85911004。E-mail:13833185617@163.com

(收稿日期:2018-03-07 修回日期:2018-04-17)

(编辑:刘萍)