

## 注射用促肝细胞生长素溶媒稳定性和生物活性研究

林柳青<sup>1</sup>, 黄博宁<sup>1</sup>, 董宴斌<sup>2</sup>, 林宝琴<sup>1</sup>

(1 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2 广州国标检验检测有限公司, 广州 510530)

**[摘要]** **目的:**通过理化实验和细胞实验研究注射用促肝细胞生长素(hepatocyte growth-promoting factor for injection, HGFI)的溶媒稳定性以及与不同材质输液管的相容性,为其临床使用提供科学依据。**方法:**理化实验:HGFI 分别用不同注射液复溶,于 0 和 24 h 经/不经聚氯乙烯(polyvinylchloride, PVC)、热塑性橡胶(thermoplastic elastomer, TPE)、热塑性聚氨酯橡胶(thermoplastic polyurethanes, TPU)输液管取样,测定其 pH 值、蛋白质、澄清度、可见异物、不溶性微粒、摩尔渗透压浓度、含量和高分子物质。细胞实验:HGFI 用 5% 葡萄糖注射液和 0.9% 氯化钠注射液复溶,于 0 与 24 h 取溶液与完全培养基配制成不同浓度的药液,与大鼠肝细胞(BRL)共孵育 48 h, CCK-8 法检测细胞活力。**结果:**理化实验:HGFI 用 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液复溶,室温(26 ℃)不避光放置 0 和 24 h,经/不经 PVC, TPE, TPU 材质输液管取样,其 pH 值、蛋白质、澄清度、可见异物、不溶性微粒、渗透压摩尔浓度、含量测定、高分子量物质均符合《中华人民共和国药典》2020 年版的质量标准。细胞实验:正常对照组与 HGFI 0 h 比较活性相当,与 HGFI 24 h 比较,放置 24 h 的 HGFI 配制药液能观察到 BRL 细胞活力显著提高, HGFI 配制药液对 BRL 细胞无不良毒性作用。**结论:**HGFI 用 5% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液复溶在 24 h 内稳定,与 PVC, TPE, TPU 输液管的相容性良好且与正常对照组比较仍保持良好的生物活性。

**[关键词]** 注射用促肝细胞生长素; 稳定性; 细胞活力; 生物活性**[中图分类号]** R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)18-1893-06

## Study on stability and bioactivity of hepatocyte growth factor for injection in various solvents

LIN Liu-qing<sup>1</sup>, HUANG Bo-ning<sup>1</sup>, DONG Yan-bin<sup>2</sup>, LIN Bao-qin<sup>1</sup>

(1 The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2 Guangzhou Guobiao Inspection and Testing Co., Ltd., Guangzhou 510530, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the stability of hepatocyte growth-promoting factor for injection (HGFI) and its compatibility with different material infusion sets by physical and chemical testing and cell experiment. **Methods:** HGFI was dissolved with different solvents. Then the solution was sampled at 0 h and 24 h with or without infusion tube made of polyvinylchloride (PVC), thermoplastic elastomer (TPE), of thermoplastic polyurethanes (TPU) to determine the pH value, protein, clarity, visible foreign bodies, insoluble particles, osmolarity, content and macromolecular substances. HGFI was dissolved with 5% glucose injection or normal saline for 0 h and 24 h, and then diluted with complete medium and co-incubated with rat liver cells (BRL) for 48 h. The cell viability was detected by CCK-8 method. **Results:** The pH value, protein, degree of clarification, visible foreign bodies, insoluble particles, osmotic molar concentration, content determination, and macromolecular substances of HGFI dissolved with 5% glucose, normal saline, 5% glucose and normal saline and sampled via/not via infusion tube of different materials (PVC, TPE, TPU) at 0 h and 24 h all met the requirements of 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia. Compared with the normal control group, HGFI solutions at 0 h and 24 h not only had no toxic effects on BRL cells,

**[作者简介]** 林柳青,女,主管技师,主要从事中药药理研究。联系电话:(020)36591225,E-mail:451893302@qq.com。**[通讯作者]** 林宝琴,女,博士生导师,教授,主要从事新药研发研究。联系电话:(020)36591450,E-mail:linbqcpu@126.com。

but also significantly increased the viability of BRL cells. **Conclusion:** HGFI is stable within 24 h with different solvents and has good compatibility with infusion sets of different materials. Moreover, it keeps wonderful bioactivity within 24 h.

[ **Key words** ] hepatocyte growth-promoting factor for injection; stability; cell viability; bioactivity

目前肝病是我国乃至全球的高发疾病,严重影响着人类健康,给国家带来较大的经济负担。因此,对肝病药物的开发和研究尤为迫切。注射用促肝细胞生长素(hepatocyte growth-promoting factor for injection, HGFI)是一种从新鲜乳猪肝脏中提取纯化制备而成的小分子多肽类活性物质。它是一种特异性肝细胞再生因子,广泛应用于各种病毒性肝炎(急性、亚急性、慢性重症肝炎的早期或中期)的辅助治疗、慢性肝炎活动期、肝硬化等疾病的综合治疗,并取得了可靠的疗效<sup>[1-2]</sup>。HGFI从20世纪90年代应用于临床至今已有20余年,但其溶媒相对单一,也少有不同溶媒配伍稳定性研究的报道。

本课题通过理化实验检测用不同溶媒配制后不同时间点HGFI中的指标变化以及细胞实验检测其对大鼠肝细胞(BRL)活力的影响,探究其用不同溶媒配制后的稳定性及有效性,为药物的临床使用提供科学依据。

## 材料与方法

### 1 细胞株

BRL购于中科院上海细胞库。

### 2 药物与试剂

HGFI(广州一品红制药有限公司,批号:3172001, 3172002, 3172003,规格:20 mg·瓶<sup>-1</sup>);牛血清蛋白(上海麦克林生化科技有限公司,批号:C14103825);5%葡萄糖注射液(5% GS,广东大冢制药有限公司,批号:20K0402)、0.9%氯化钠注射液(0.9% NS,广东大冢制药有限公司,批号:21G1805)、5%葡萄糖氯化钠注射液(5% GNS,广东大冢制药有限公司,批号:1912141);DMEM高糖培养基(美国GlpBio公司,批号:8122316)、CCK-8试剂盒(美国GlpBio公司,批号:GK10001);胎牛血清(澳洲Ausgenex公司,批号:FBS500-S)。

### 3 仪器

XS205DU十万分之一电子天平、FE28K pH计购自梅特勒-托利多集团;LC-2030C液相色谱仪、UV-2600紫外-可见分光光度计购自SHIMADZU公司;JWG-6AS不溶性微粒检测仪(康汇洪美公

司);OSmo210冰点渗透压仪(YASN公司);YB-2澄明度检测仪(天大天发科技有限公司);416低速离心机(香港基因公司);BDS300倒置生物显微镜(重庆奥特光学仪器有限公司);Multiskan GO酶标仪(美国Thermo Scientific公司)。

## 4 理化实验研究

所有理化检测项目均重复3次。

### 4.1 溶液配制

取HGFI(20 mg)6支,分别用100 mL的5% GS,0.9% NS,5% GNS复溶,每种溶媒各2支。各取1支5% GS,0.9% NS,5% GNS的HGFI溶液分别于0,24 h取样,余下各药液分别插入聚氯乙烯(polyvinylchloride, PVC)、热塑性橡胶(thermoplastic elastomer, TPE)、热塑性聚氨酯橡胶(thermoplastic polyurethanes, TPU)输液管,于0,24 h经输液管取样。

### 4.2 检测指标及方法

**4.2.1 pH值测定** 取各药液按《pH值测定法标准操作规程》操作,读取pH值。平行测定3次,取平均值。与0 h比较,24 h药液pH值的绝对变化值 $\leq 0.2$ ,判为符合规定。

**4.2.2 蛋白质** 取各药液2 mL,加20%磺基水杨酸2 mL,混匀。不发生浑浊或沉淀,判为符合规定。

**4.2.3 澄清晰度** 取10 mL药液,置25 mL比色管中,调节澄明度检测仪的光照度为2 000~3 000 lx,与10 mL对照液(0.9% NS,5% GS,5% GNS)比较。与对照液一致(溶液澄清),判为符合规定。

**4.2.4 可见物** 调节澄明度检测仪的光照度为2 000~3 000 lx,在距离人眼25 cm处,分别在黑色和白色背景下按直、横、倒三步法旋转检视,重复观察样品溶液,总检查时限为20 s。如样品溶液中有大量气泡产生影响观察时,需静置足够时间至气泡消失后检查。各药液不得检出金属屑、玻璃屑、长度超过2 mm的纤维、最大粒径超过2 mm的块状物以及静置一定时间后轻轻旋转时肉眼可见的烟雾状微粒沉积物、无法计数的微粒群或摇不散的沉淀以及在规定时间内较难计数的蛋白质絮状物等明显可见异物;检出点状物、2 mm以下的短纤维和块状物等

细微可见异物不超过 3 个,判为符合规定。

**4.2.5 不溶性微粒** 取各药液约 30 mL,置 50 mL 离心管内,再置于取样器上,按《不溶性微粒测定法标准操作规程》操作,测定 4 次,每次由仪器直接抽取 5 mL 溶液,记录数据,弃第 1 次测定数据,取后续 3 次测定数据的平均值作为测定结果。各药液每 1 mL 中含 10  $\mu\text{m}$  及 10  $\mu\text{m}$  以上的微粒数  $\leq 6\ 000$  粒,含 25  $\mu\text{m}$  及 25  $\mu\text{m}$  以上的微粒数  $\leq 600$  粒,判为符合规定。

**4.2.6 渗透压摩尔浓度** 吸取药液 50  $\mu\text{L}$  注入测定管后放入冷阱内测量,重复 3 次,取平均值。与 0 h 比较,24 h 时间点药液渗透压摩尔浓度绝对变化值  $\geq 5.0\%$ ,判为符合规定。

**4.2.7 含量测定** 配制碱性铜试液:取氢氧化钠 1 g,碳酸钠 5 g,加水 40 mL 使溶解,作为甲液;取酒石酸钾钠 0.06 g,加水 5 mL 使其溶解,另取硫酸铜 0.025 g,加水 3 mL 使其溶解,将两液混合作为乙液。临用前合并甲乙两液,并加水至 50 mL。

配制对照品溶液:取牛清白蛋白,加水制成每 1 mL 中含 1.5 mg 的溶液。标准曲线:精密量取对照品溶液 0.00,0.02,0.06,0.10,0.14,0.18,0.30,0.50,0.80 mL,分别置具塞试管各加水至 1 mL,再分别加入碱性铜试液 1.0 mL,摇匀,各加入福林酚试液(取福林试液中的贮备液 1 $\rightarrow$ 16)4.0 mL,立即混匀,置 55  $^{\circ}\text{C}$  准确反应 5 min,置冷水浴 10 min,按照紫外-可见分光光度法(《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0401)<sup>[3]</sup>,以 0 号管作为空白,在 650 nm 的波长处测定吸光度。以对照品溶液浓度与相应吸光度计算回归方程。

取各药液 1.5 mL,加水定容至 10 mL,摇匀。精密量取供试品溶液 1.0 mL,按照“4.2.7”中标准曲线项下的方法,自加入碱性铜试液起,依法测定,从回归方程计算多肽的含量并乘以稀释倍数,即得。与 0 h 比较,24 h 时间点药液含量相对偏差  $\leq 5.0\%$ ,判为符合规定。

**4.2.8 高分子物质** 按照高效液相色谱法(《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0512)测定。取药液用 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜滤过。对照品溶液:取胰岛素(分子量 5 800)适量,用流动相稀释制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液。色谱条件:用凝胶色谱柱(TSK GEL 2000SWxl,300 mm  $\times$  7.8 mm,5  $\mu\text{m}$  或效能相当的色谱柱);流动相:A(三氟乙酸-水 = 0.055:100):B(乙腈) = 95:5;检测波长为 214 nm;流速为 0.7

$\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ;进样体积为 20  $\mu\text{L}$ 。系统适用性要求:对照品溶液中理论板数按胰岛素峰计算应不得低于 3 000。测定法:精密量取供试品溶液与对照品溶液,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。按面积归一化法计算,各时间点药液色谱图中小于胰岛素峰保留时间的峰面积之和  $\leq 6.0\%$ ,判为符合规定。

## 5 细胞实验研究

### 5.1 细胞活性检测

BRL 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基培养于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  的细胞培养箱。

取 HGFI(20 mg)1 支,直接用完全培养基配制成 50,25 和 12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 HGFI 培养液,分别于 0 和 24 h(4  $^{\circ}\text{C}$ ,避光)取样使用。另取 HGFI(20 mg)2 支,分别用 5% GS 或 0.9% NS 复溶并稀释至 20 mL,于 0 和 24 h(26  $^{\circ}\text{C}$ ,不避光)取样后用完全培养基配成 50,25 和 12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的 HGFI 培养液,其中 5% GS 和 0.9% NS 占总体积的 5%,2.5%,1.25%。

设正常对照组、HGFI 不同给药浓度组(12.5, 25, 50  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、溶媒对照组(1.25%, 2.5%, 5%),共 7 个组,每组 10 个复孔,另设 3 个空白对照孔(不加细胞,其他与给药组相同)。在 96 孔板中接种 100  $\mu\text{L}$  细胞悬液( $1 \times 10^5$  个 $\cdot$ 孔 $^{-1}$ )。将 96 孔板放在 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱正常培养,待细胞贴壁后,弃去孔内培养液。正常组加入完全培养基, HGFI 不同给药组加入相应浓度的 HGFI 培养液,溶媒对照组加入不同体积分数的 5% GS 和 0.9% NS,每孔 200  $\mu\text{L}$ ,于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养 48 h。CCK-8 于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  条件下与细胞共培养 3 h,酶标仪测定 450 nm 处的吸光度。实验重复 3 次。细胞活力计算公式如下。

$$\text{细胞活力}/\% = (A_{\text{加药}} - A_{\text{溶媒}}) / (A_{\text{正常}} - A_{\text{空白}}) \times 100\%$$

公式(1)

其中, $A_{\text{加药}}$ :有细胞、CCK-8 溶液和药物溶液的孔的吸光度; $A_{\text{溶媒}}$ :有细胞、CCK-8 溶液和溶媒的孔的吸光度; $A_{\text{空白}}$ :有培养基和 CCK-8 溶液而没有细胞的孔的吸光度; $A_{\text{正常}}$ :有细胞、CCK-8 溶液而没有药物溶液的孔的吸光度。

### 5.2 数据处理

实验数据使用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。所有服从正态分布的数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,并进行单因素方差分析,方差齐时组间均值两两比较采用 Bonferroni 检验,方差不齐时则采用 Dunnett's T3 检验,当  $P < 0.05$  时认为差异具

有统计学意义。

## 结 果

### 1 理化实验结果

HGFI 用 5% GS, 0.9% NS, 5% GNS 复溶, 与 0 h 比较, 配制药液室温放置 24 h 直接取样以及经

PVC, TPE, TPU 输液管取样, 其澄清度、pH 值、蛋白质、可见异物、不溶性微粒、多肽含量、渗透压摩尔浓度均无明显变化。HGFI 用 5% GNS 高渗溶液复溶, 渗透压摩尔浓度明显高于用 5% GS 及 0.9% NS 复溶, 高分子物质经 PVC, TPE, TPU 输液管取样后含量结果见表 1~4。

表 1 HGFI 与不同输液配伍的稳定性考察结果

$\bar{x} \pm s, n = 3$

检验项目	5% GS		0.9% NS		5% GNS	
	0 h	24 h	0 h	24 h	0 h	24 h
pH 值	6.66 ± 0.01	6.54 ± 0.01	6.54 ± 0.01	6.49 ± 0.03	6.37 ± 0.01	6.27 ± 0.05
蛋白质	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
澄清度	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
可见异物	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
不溶性微粒/粒·mL <sup>-1</sup>						
≥10 μm	72 ± 24	15 ± 1	104 ± 25	17 ± 2	27 ± 16	9 ± 2
≥25 μm	1 ± 0.0	1 ± 0.0	1 ± 0.0	1 ± 0.6	1 ± 0.6	1 ± 0.6
摩尔渗透压浓度/mOsm·kg <sup>-1</sup>	351 ± 2	349 ± 2	366 ± 2	366 ± 2	647 ± 1 <sup>ac</sup>	648 ± 1 <sup>bd</sup>
含量/mg·mL <sup>-1</sup>	3.93 ± 0.07	3.99 ± 0.08	1.47 ± 0.17	1.49 ± 0.22	1.90 ± 0.5	1.95 ± 0.56
高分子物质/%	2.690 5 ± 0.066 5	2.609 4 ± 0.058 2	1.659 6 ± 0.053 7	1.641 0 ± 0.095 8	1.461 1 ± 0.053 5	1.430 6 ± 0.007 4

与 5% GS 复溶液 0 h 比较, a:  $P < 0.01$ ; 与 5% GS 复溶液 24 h 比较, b:  $P < 0.01$ ; 与 0.9% NS 复溶液 0 h 比较, c:  $P < 0.01$ ; 与 0.9% NS 复溶液 24 h 比较, d:  $P < 0.01$ , 下同

表 2 HGFI 与不同输液配伍经 PVC 输液管取样的稳定性考察结果

$\bar{x} \pm s, n = 3$

检验项目	5% GS		0.9% NS		5% GNS	
	0 h	24 h	0 h	24 h	0 h	24 h
pH 值	6.62 ± 0.02	6.60 ± 0.03	6.50 ± 0.03	6.51 ± 0.03	6.33 ± 0.01	6.33 ± 0.02
蛋白质	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
澄清度	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
可见异物	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
不溶性微粒/粒·mL <sup>-1</sup>						
≥10 μm	49 ± 38	7 ± 2	52 ± 25	14 ± 4	33 ± 37	9 ± 3
≥25 μm	0 ± 2	0 ± 2	0 ± 2	1 ± 2	0 ± 2	0 ± 2
摩尔渗透压浓度/mOsm·kg <sup>-1</sup>	353 ± 5	356 ± 5	367 ± 6	370 ± 1	650 ± 5 <sup>ac</sup>	653 ± 5 <sup>bd</sup>
含量/mg·mL <sup>-1</sup>	2.84 ± 0.18	2.82 ± 0.09	1.12 ± 0.19	1.10 ± 0.18	1.67 ± 0.17	1.63 ± 0.18
高分子物质/%	0.705 1 ± 0.042 2	1.429 2 ± 0.067 9	0.330 9 ± 0.008 6	0.696 3 ± 0.027 6	0.394 1 ± 0.012 9	0.702 5 ± 0.019 6

表 3 HGFI 与不同输液配伍经 TPE 输液管取样的稳定性考察结果

$\bar{x} \pm s, n = 3$

检验项目	5% GS		0.9% NS		5% GNS	
	0 h	24 h	0 h	24 h	0 h	24 h
pH 值	6.64 ± 0.02	6.62 ± 0.02	6.50 ± 0.02	6.51 ± 0.02	6.34 ± 0.02	6.30 ± 0.05
蛋白质	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀
澄清度	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
可见异物	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
不溶性微粒/粒·mL <sup>-1</sup>						
≥10 μm	3 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	10 ± 8	7 ± 0
≥25 μm	1 ± 2	0 ± 2	0 ± 2	0 ± 2	1 ± 2	0 ± 2
摩尔渗透压浓度/mOsm·kg <sup>-1</sup>	352 ± 5	353 ± 5	366 ± 6 <sup>a</sup>	367 ± 6 <sup>b</sup>	651 ± 5 <sup>ac</sup>	654 ± 5 <sup>bd</sup>
含量/mg·mL <sup>-1</sup>	3.43 ± 0.67	3.47 ± 0.66	0.94 ± 0.02	0.96 ± 0.01	2.07 ± 0.33	2.04 ± 0.23
高分子物质/%	0.739 1 ± 0.012 9	1.513 6 ± 0.045 3	0.371 5 ± 0.005 9	0.741 8 ± 0.010 9	0.435 1 ± 0.002 3	0.765 5 ± 0.014 3

表4 HGFI与不同输液配伍经TPU输液管取样的稳定性考察结果

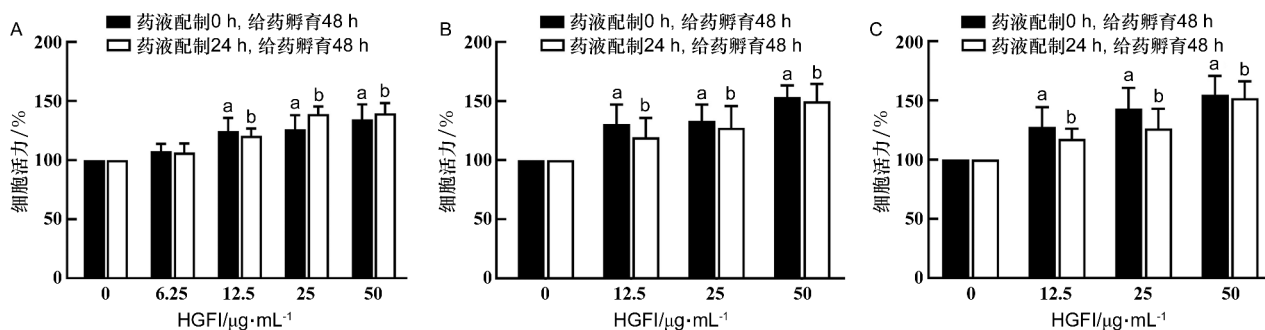
 $\bar{x} \pm s, n = 3$ 

检验项目	5% GS		0.9% NS		5% GNS	
	0 h	24 h	0 h	24 h	0 h	24 h
pH值	6.54 ± 0.02	6.63 ± 0.03	6.51 ± 0.03	6.52 ± 0.01	6.35 ± 0.01	6.36 ± 0.01
蛋白质	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀	未发生浑浊或沉淀
澄清度	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清
可见异物	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
不溶性微粒/粒·mL <sup>-1</sup>						
≥10 μm	2 ± 1	3 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1
≥25 μm	0 ± 2	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
摩尔渗透压浓度/mOsm·kg <sup>-1</sup>	352 ± 5	352 ± 5	368 ± 6 <sup>a</sup>	370 ± 1 <sup>b</sup>	650 ± 5 <sup>ac</sup>	656 ± 1 <sup>bd</sup>
含量/mg·mL <sup>-1</sup>	3.25 ± 0.35	3.28 ± 0.38	0.98 ± 0.08	1.00 ± 0.07	1.92 ± 0.76	1.87 ± 0.75
高分子物质/%	0.762 6 ± 0.007 9	1.550 2 ± 0.037 0	0.417 2 ± 0.018 9	0.780 7 ± 0.006 2	0.479 1 ± 0.023 5	0.783 4 ± 0.025 6

## 2 细胞实验研究结果

HGFI 直接用完全培养基配制,或先用 5% GS 或 0.9% NS 溶解再用完全培养基稀释至目标浓

度,与正常对照组相比,0 和 24 h 的 HGFI 不仅没有使细胞活性下降,反而显著提高细胞活力 ( $P < 0.01$ ),见图 1。



A:HGFI用完全培养基溶解;B:HGFI用5% GS溶解,放置0和24 h后用完全培养基稀释到终浓度;C:HGFI用0.9% NS溶解,放置0和24 h后用完全培养基稀释到终浓度;HGFI配制0 h,与0 μg·mL<sup>-1</sup>组相比,a: $P < 0.01$ ;HGFI配制24 h,与0 μg·mL<sup>-1</sup>组相比,b: $P < 0.01$

图1 HGFI配制0和24 h后对正常BRL细胞活力的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

## 讨 论

HGFI能刺激新生肝细胞的DNA合成,促进肝细胞再生,加速肝脏组织的修复,恢复肝功能<sup>[4]</sup>。HGFI作为临床肝病常用药物,动物实验及临床应用已经证实其疗效<sup>[5-6]</sup>。但有文献报道临床使用HGFI有突然出现四肢发抖、发热<sup>[7]</sup>、过敏性休克等不良反应<sup>[8]</sup>。临床中出现的不良反应除了与患者本身及制剂因素有关外,药物使用过程中配伍的稳定性也尤为重要<sup>[9-10]</sup>。但是,目前对HGFI配伍稳定性的研究少有报道。因此,本实验将HGFI用不同溶媒复溶,并于不同时间点以及经或不经输液管

取样,考察其稳定性以及与输液管的相容性,并通过细胞实验验证其生物活性。

理化研究结果显示,HGFI用5% GS,0.9% NS,5% GNS复溶,与0 h比较,室温放置24 h经或不经PVC,TPE,TPU输液管取样,其pH值、澄清度、蛋白质、可见异物、不溶性微粒、渗透压摩尔浓度、高分子量物质、多肽的含量均无明显变化。结果表明HGFI以5% GS,0.9% NS,5% GNS作为溶媒使用,24 h内稳定且与PVC,TPE,TPU输液管有较好的相容性。此外,细胞实验结果表明,HGFI用5% GS和0.9% NS溶解,在配制后0和24 h均能显著提高BRL细胞的活力。该结果提示HGFI用5% GS和0.9% NS

为溶媒,配制后 24 h 不仅不产生细胞毒性,而且保持良好的生物学活性。

时银萍等<sup>[11]</sup>研究发现,HGFI 用 5% GS,0.9% NS,5% GNS 复溶,药液在 6 h 内含量均有不同程度下降。尤其是用 0.9% NS 复溶,药物配制后 6 h,含量只有 0 h 的 75% 左右。这些结果提示,不同厂家生产的 HGFI 稳定性可能有较大差异。

临床应用中对于同时伴有糖尿病的肝病患者来说,使用 GS 有升高血糖的风险。本实验研究结果提示糖尿病患者可以选择 NS 作为溶媒使用,从而降低使用 GS 作为溶媒引发升高血糖的风险。因此,本基础研究结果为临床选择 NS 为溶媒提供了实验依据。此外,研究中我们还发现 HGFI 以 5% GNS 作为高渗溶媒,配伍时摩尔渗透压浓度达到  $650 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,提示 5% GNS 可以作为临床低渗肝病患者的最佳选择。

综上所述,受试物 HGFI 用 5% GS,0.9% NS,5% GNS 复溶 24 h 内理化性质稳定,与 PVC,TPE,TPU 输液管的相容性良好,并且保持良好的生物活性。本研究为 HGFI 临床使用中溶媒选择的多样性提供了基础研究依据。

## [参 考 文 献]

- [1] LABRECQUE DR. Hepatic stimulator substance. Discovery, characteristics and mechanism of action[J]. *Dig Dis Sci*, 1991, 36(5): 669-673.
- [2] 袁苗. 促肝细胞生长素治疗病毒性肝炎的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(21): 47-48.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [4] 朱雪荣. 促肝细胞生长素研究进展与临床应用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2007, 7(6): 415-417.
- [5] 张洁, 李梦, 王燕, 等. 促肝细胞生长素对  $\alpha$ -萘异硫氰酸酯致小鼠急性肝损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(6): 25-29.
- [6] 李国新. 注射用促肝细胞生长素的临床疗效观察[J]. 右江民族医学院学报, 1997, 19(67): 87.
- [7] 阮广新, 何淑妍. 注射用促肝细胞生长素致过敏性休克 33 例文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(4): 256-259.
- [8] 顾生旺, 张成, 蒋兆荣, 等. 注射用促肝细胞生长素致反复输液反应 4 例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(5): 358.
- [9] 谢莹, 徐文胜, 高月求, 等. 注射用促肝细胞生长素治疗急性慢性肝炎疗效及用药安全性[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(22): 2729-2734.
- [10] 纳涛, 孙懿, 吴婷婷, 等. 人胚胎干细胞诱导分化的肝样细胞质量评价研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(4): 320-332.
- [11] 时银萍, 管圆圆, 潘莉, 等. 四种药物与常用输液溶媒的配伍稳定性考察[J]. 药学服务与研究, 2015, 15(2): 138-140.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-07-03