

影响胃蛋白酶合剂的活力因素分析

★ 王春瑛 (福建省三明市尤溪中医院 尤溪 365100)

关键词: 胃蛋白酶; pH 值; 活性; 酶的质量; 稀盐酸

对胃蛋白酶合剂的活力因素分析如下:

1 活力试验方法

用吸管吸取样品 0.1 ml 置试管中, 另用吸量管取牛乳醋酸钠混合液 5ml, 迅速沿管壁加入牛乳醋酸钠液, 计时从开始加入初起到出现乳酶蛋白絮状沉淀为止, 记录凝固中乳醋酸钠所需的时间, 以上实验全部在室温下进行。

2 pH 值的影响

pH 值对活力的影响最大, 并比较一致认为 pH1.5 ~ 2.5 最为适宜, 含盐酸量不超过 0.5%, 但在 pH1.5 ~ 2.5 之间, 在没有其他附加剂存在时, pH 值越小, 其凝固牛乳时间愈短, 胃蛋白酶合剂活力越强。目前, 大多数地区不能做到以上要求, 有的地区在 pH 1.0 以下, 如 pH 在 0.75 含盐酸量 0.2% 时, 经活力测定得知, 对其活力无明显影响, 恐怕此时在降低 pH 值, 就会破坏其活性, 但 pH 值不能太高, 当 pH 6.2 时, 就开始失去活性, 而且 pH 在 8 以上时则完全失去活性, 因此在配制该合剂时控制适量的 pH 值是非常关键。

3 过滤的影响

由于胃蛋白酶合剂在 pH 值 2 以下带正电荷, 用润湿的带负电荷的滤纸或棉花过滤时, 因电荷中和而使胃蛋白酶沉淀于滤纸上, 使胃蛋白酶合剂的效价降低, 而用棉花过滤对其活力影响较滤纸过滤小。如果在配制时确需过滤, 事先把滤纸或棉花用蒸馏水湿润。在以稀 HCL 少许冲洗, 即可用过滤,

目的是以饱和滤材表面电荷, 使之不会产生吸附现象。

4 甘油用量的影响

胃蛋白酶合剂的甘油用量, 含 5% ~ 10% 甘油对蛋白酶活性有保护作用, 20% 以上时反而影响蛋白酶的消化力, 若加防腐剂, 不但可起到防腐作用而且延长蛋白酶有效时间, 但延长不能太长, 处方中含有 20% 以上甘油时, 可保持原有效价至少一年。此问题有待于进一步探讨。

5 处方中稀盐酸的作用

为说明稀盐酸在处方中作用, 我们进行试验对照, 以下加稀盐酸配成胃蛋白酶合剂的活力测定, 如果 3 小时内未出现凝乳现象, 以稀 HCL 现成对照品作活力实验, 结果 60 秒出现凝乳现象, 故认为处方中稀 HCL 不单是 pH 值的调节剂, 也有增强胃蛋白酶活力的作用。制备胃蛋白酶合剂时, 必须加入适当的稀 HCL 以保证其活力。

6 其他

配制时强力搅拌, 加热和称取胃蛋白酶的速度以及胃蛋白酶的质量, 都是影响胃蛋白酶活力的因素。

本分析结果显示: 保证胃蛋白酶合剂质量, 制备时应严格控制 pH 1.5 ~ 2.5 之间, 稀 HCL 用量 1.5% ~ 2.5%, 并避免强力搅拌, 一般不过滤、不加热, 选择适宜的防腐剂。

生脉注射液的不良反应及其防治

★ 谢建生¹ 祝双来² (1. 江西省上饶市婺源县人民医院 婺源 333200; 2. 江西中医学院 南昌 330004)

关键词: 生脉注射液; 不良反应; 综述

生脉注射液由红参、麦冬、五味子组成, 具有益气养阴、复脉固脱之功效。古人对生脉散有“人有

将死脉欲绝者,服此能复生之”的评价。药理试验表明它对心肺等多种脏器均具有不同程度的保护作用,尤其心血管方面作用比较明显。现代临床上广泛用于心衰、冠心病、休克、病毒性心肌炎、急性心肌梗死、肺心病、脑栓塞等的治疗,具有广泛的使用价值。但随着临床使用的日益广泛及生产厂家的逐渐增多,其不良反应的报道也日渐增多,应引起足够的重视。现就生脉注射液不良反应进行相关分析,报道如下。

1 一般资料

查维普资讯与中国知网,以生脉注射液为关键词,1989 年~2008 年 4 月间国内公开发行的中文医药期刊,选取报道生脉注射液不良反应(ADR)的文献 41 篇,共计 60 例。采用文献计量学方法进行分析,并按世界卫生组织药品不良反应监测中心的规定进行分类,统计、分析患者年龄、性别、过敏史,ADR 年份,出现时间、配伍输液种类、类型及主要临床表现。

1.1 年龄与性别分布 60 例 ADR 病例中,有 4 例性别、年龄不祥。其余 56 例男性 30 例,女性 26 例,年龄最小的 18 岁,最大的 82 岁,具体见表 1。

表 3 生脉注射液 ADR 发生的时间分布 例

用药过程	用药过程不同时间段发生 ADR 病例/例(%)						合计/例(%)
	0~0.5 h	0.5~1h	1~2h	2~24h	24~48h	48~72h	
用药中	26	8	3	10	4	1	53(88.33)
用药后	3	1	2	0	1	1	7(11.67)
合计(%)	29(48.33)	9(15)	5(8.33)	10(16.67)	5(8.33)	2(3.34)	60(100)

1.4 ADR 类型与临床表现 生脉注射液 ADR 涉及神经、呼吸、循环、皮肤等各大组织系统,其中以过敏反应最多,涉及皮疹、皮肤瘙痒、荨麻疹、丘疹等,其次为过敏性休克,分别占总数的 51.67%、15%,见表 4。

表 4 不良反应的类型

类型	数量(例)	构成比(%)
过敏反应	31	51.67
过敏性休克	9	15.0
心动过速	2	3.33
角膜水肿	1	1.67
窦性停搏	1	1.67
严重腹胀	5	8.33
药物热	1	1.67
低血压	1	1.67
双眼视物异常	2	3.33
上行血管疼痛	2	3.33
腰背剧痛	2	3.33
急性肝损害	1	1.67
呼吸困难	2	3.33
合计	60	100

1.5 ADR 与配伍输液种类 生脉注射液与 5% 的

表 1 56 例不良反应患者年龄、性别分布图

性别	不同年龄段				合计(%)
	<30 岁	30~39 岁	40~60 岁	>60 岁	
男	3	8	13	6	30(53.57)
女	2	5	11	8	26(46.43)
合计(%)	5(8.93)	13(23.21)	24(42.86)	14(25)	56(100)

1.2 ADR 报告年度分布 生脉注射液的不良反应病例报道相对较少,大约平均每年 3 篇,以 2000 年报道最多,文献 5 篇,病例 10 例,其它年份都比较接近,详见表 2。

表 2 1995~2008 年生脉

注射液 ADR 年度文献及病例报道的分布

年度	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	合计
文献(篇)	1	1	4	1	4	5	4	2	2	4	5	2	3	3	41
病例(例)	1	4	5	3	5	10	4	5	4	5	6	2	3	3	60

1.3 出现 ADR 的时间 ADR 发生时间绝大部分在当天,有 53 例,占 88.34%;第二天出现有 5 例,占 8.33%;第三天出现的有 2 例,占 3.33%。53 例 ADR 病例中,发生时间多在 2 小时之内,占总数的 81.13%;30 分钟之内发生的 ADR 较多,共计 29 例,占 54.72%。具体情况见表 3。

葡萄糖注射液配伍输液,其中不良反应病例数为 32 例,占 53.33%;其次为 10% 的葡萄糖注射液,病例数占 18.92%,生理盐水,病例数占 19.52%;其它占 8.33%。

1.6 ADR 过敏史 60 例不良反应中,6 例有既往过敏史;20 例无过敏史;34 例不祥(但并不表示无过敏史)。

2 ADR 分析

由表 1 可知,生脉注射液所致不良反应与性别无显著关系,从年龄分布来看,多数病例集中在 40 岁以上的中老年组患者,共有 38 例(67.86%),与文献报道的其它中药注射液如黄芪注射液、红花注射液等致不良反应的年龄分布有相同之处,这可能与生脉注射液的主要适应证^[1]和中老年人自身生理特点有关。特别是老年人常患多种疾病,治疗时应用药物品种也较多,因此其不良反应发生率相应增加;另外,老年人生理功能和代偿适应能力都逐渐衰退,对药物的代谢和排泄功能降低,对药物的耐受性也较差,药效阈值变窄,因而易发生药物蓄积而引

起不良反应^[2],提示该类人群在临床用该药时应重点监护。

由表 2 可知,有关生脉注射液的病例报道相对较少。平均每年 3 篇,涉及 3~4 例个案。以 2000 年报道最多,也仅有 5 篇,涉及 10 例个案。说明生脉注射液的不良反应相对较少,安全性较高。另外,2007、2008 年报道的 6 例 ADR 中,过敏性休克、过敏反应各占 3 例,提示临床应用应注重变态反应的发生。

由表 3 可知,ADR 发生时间大部分在 2h 之内,共有 43 例(71.67%),30 分钟之内发生的 ADR 较多,共计 29 例(54.72%),且最快可在 1 分钟内;其次不仅用药中会产生不良反应,用药后发生的不良反应也有 7 例(11.67%)。因此,在患者首次用药 30 分钟内,以及连续用药 2 次以上,都应密切观察患者的反应,以便出现 ADR 时能及时处理。6 例有过敏史的患者用药时都发生了不良反应,所以对于有过过敏史或其它特殊疾患的病人,临床用药更须谨慎。

由表 4 可知,生脉注射液 ADR 涉及多个系统,临床反应复杂多样,其中变态反应居首位,共有 40 例(66.67%),过敏反应最多,其次为过敏性休克,分别占 51.67%、15%。生脉注射液变态反应发生率高的原因较多,一方面变态反应在临床上较易识别;另一方面生脉注射液成分较为复杂,含有多种皂苷、木脂素、挥发油等,有些成分可能会使机体致敏。此外,生脉注射液生产厂家众多,目前有十几家企业在生产,各厂家在制作工艺、质量控制、药效等方面都有不同,导致其质量参差不齐,有的可能含有蛋白、鞣酸、糖类等半抗原,易刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞,当机体再次接触该抗原即发生变态反应。

生脉注射液与 5% 的葡萄糖注射液配伍输液 ADR 多,这是否与临床习惯将其与 5% 葡萄糖注射液配伍有关,还是生脉注射液与 5% 葡萄糖注射液配伍易致患者出现不良反应,值得进一步观察与研究。ADR 发生时间不一,与个体差异有一定关系,而与输液剂量无显著关系。有文献报道,0.9% 氯化钠注射液作为稀释溶媒较为适宜^[3],但只是理论推断,仍值得商榷。

3 ADR 的防治

虽然生脉注射液临床使用较为安全,但仍应加强其不良反应的防治,以减少不良反应的发生,在充分发挥其药效的同时保障患者用药安全。临床上应采取如下措施:(1)首次用药时应当选用较小剂量,缓慢滴注,连续用药时要密切关切用药过程,防止用药过量。(2)尽量减少配伍用药,尽可能减少中药注射剂与西药注射剂的联合应用,在临床收集的中药制剂不良反应报告中,中药注射剂与抗菌药物联合使用发生不良反应率较高^[2]。(3)在输液时,应单独与溶媒配伍输注为宜,生脉注射液有多种成分组成,其中某些成分如皂苷类易受酸碱度变化的影响出现溶解度下降或产生聚合物出现沉淀,导致其有效成分含量降低,影响疗效,甚至可能由于与其他药物配伍时相互间发生反应产生有害物质造成不良反应的发生^[4]。(4)充分发挥药师在合理用药中的作用,药师应参与临床药物治疗方案设计,为患者设计个体化给药方案,收集临床药品安全信息,加强与医师、护士的沟通与交流,为他们提供药品相关信息。(5)应认真做好护理工作:用药前护士应仔细询问患者的过敏史,并将药物发生不良反应的可能性告知患者,让其思想上有所准备,并嘱其在用药过程中感觉到不适要及时报告医护人员,以便及早发现异常,及时采取有效措施;用药过程中护士一定要加强巡视,密切观察用药反应,时刻警惕不良反应的发生;特别对曾有过过敏史的患者用药应慎重,用药后一旦发现过敏现象,应立即停止输液,并迅速报告医生,及时采取有效措施^[5]。相信随着临床研究的不断深入,人们认识的不断提高,医药工艺的不断发

参考文献

- [1]梁爱武,黄国东.生脉注射液的临床应用与药理研究近况[J].现代中西医结合杂志,2002,11(10):987-990.
- [2]李海霖,李生洪.红花注射液的不良反应及其防治[J].中成药,2008,30(8):15-16.
- [3]陈拥军,陆燕英,徐领域.52 例生脉注射液不良反应的文献分析[J].西南国防医药,2006,16(5):538-540.
- [4]任长友.中药注射剂的合理应用[J].中国农村卫生事业管理,2008,28(7):559.
- [5]颜奎香,徐雪艳,付洪芝.静脉滴注生脉注射液致过敏反应 1 例护理体会[J].齐鲁护理杂志,2008,14(1):85-86.