

浅谈乌药中毒的原因

★ 王剑明 (江西省万载县人民医院 万载 336100)

关键词: 川乌; 草乌; 中毒

乌头类药物川乌、草乌,性味辛、苦、热;有大毒。具有祛风湿,温经止痛的功效。风寒湿痹痛,心腹冷痛、寒疝作痛等,用其治疗效果良好。但若使用不当,就会引起药物中毒,应引起重视。

乌头类药物主要成份为乌头生物碱类,其双酯型乌头碱毒性最强。口服 0.2 mg 就会中毒,3~4 mg 致死,一般在服药 30 分钟后出现中毒症状,轻者唇舌及全身麻木,头晕眼花,烦躁不安,恶心呕吐,重者心律失常,血压下降,终至室颤,心跳呼吸停止。临床造成乌头类药物中毒的原因有以下几种:

1 用量不当

根据《中国药典》规定:川乌、草乌用量为 1.5~3 g,但有些医生往往凭借自己的经验,用量随意增加,甚至超过药典规定量数倍,有时川乌、草乌同用时仍然不减量,从而增加了乌头类药物中毒的机会。

2 煎煮方法不当

乌头类药物入汤剂时,要求先煎 30~60 分钟,因为通过加水先煎可使大量乌头碱水解成乌头次碱和乌头原碱,使其

毒性降低,如未先煎或没有向病人交待、造成乌头类药物与群药同煎就会增加汤液的毒性,给病人造成危害。

3 炮制不当

炮制时要严格按照规范操作,如药物不透心,口尝麻舌,炮制后双酯型乌头碱类成份分解,毒性降低;但其镇痛、抗炎作用仍然很明显,但若炮制太过水解完全,则药效也会降低。

4 泡酒服用

如果入散剂或酒剂时一定要减量,因药剂直接服用,没有经过水煮,乌头碱没有水解,毒性较大。若泡酒服用因乌头碱脂溶性较强,所以乌头碱在酒中溶解度要远大于水中的溶解度,不但降低不了毒性,反而增加了乌头碱在酒中的溶解度,极易引起中毒。

5 个体差异

年龄和身体体质不同,用量也应有所变化,年青体壮者用量宜大,年老体弱者用量宜小。在用药时应引起重视,根据病人疾病情况合理用药,要从小剂量开始逐渐加量,才能确保安全。

正交试验法优选双橘颗粒提取工艺的研究

★ 陈立庆 贺小桂 (江西南昌济生制药厂 南昌 330115)

关键词: 正交试验; 双橘颗粒; 工艺

双橘颗粒是由江西南昌济生制药厂与南昌振华医药科技研究所共同研究的三类新药,由筋骨草、白英等七味中药组成的复方制剂,具有清肝理气、活血化瘀的功能,临床用于子宫肌瘤且辨证属于气滞血瘀兼痰热交结证。因筋骨草、瓜子金、橘核等均含水溶性成分,故和化橘红、薏苡仁药渣一道用水煎煮提取。本文运用正交试验设计法以柚皮苷含量为质量评价指标对双橘颗粒水提取工艺进行了研究。

1 实验材料

(1)药品。药材购自安徽省亳州市药品采购供应站,柚皮苷由中国生物药品制品检定所提供,所用甲醇为色谱纯,其余为分析纯。

(2)仪器。SPD-IDA 高效液相色谱仪、PB2002-N 电子精密天平。

(3)双橘颗粒处方:筋骨草 1 000 g,白英 1 000 g,瓜子金 500 g,琥珀 100 g,化橘红 333.3 g,薏苡仁 666.7 g,橘核 500 g。

2 实验方法与结果

2.1 正交试验方法:

2.1.1 试验因素与水平 选择煎煮次数、加水倍数、醇析含

醇浓度、煎煮时间 4 个因素,每个因素选择 3 个水平进行 $L_9(3^4)$ 正交设计。见表 1。

表 1 双橘颗粒提取工艺因素水平表

水平	因素			
	A 煎煮次数(次)	B 加水倍数(倍)	C 醇析含醇浓度(%)	D 煎煮时间(小时)
1	1	10	55	1
2	2	20	60	1.5
3	3	30	65	2

2.1.2 $L_9(3^4)$ 正交试验 每份取处方量的筋骨草、白英、瓜子金、橘核和化橘红水蒸汽蒸馏后药渣和薏苡仁 60% 乙醇回流后药渣按 $L_9(3^4)$ 正交表条件进行试验,提取液经合并、过滤、浓缩、醇析、回收后再加纯化水配成 1 000 ml 的流浸膏作为样品。

2.2 柚皮苷含量测定 按照“双橘颗粒新药研究资料”^[1]提供的柚皮苷的含量测定规定,以高效液相色谱仪测定双橘颗粒流浸膏各样品中柚皮苷的含量。

2.2.1 色谱条件与系统适应性试验 以十八烷基键合硅胶为填料;甲醇-乙酸-水(37:4:61)为流动相;检测波长为 283 nm。理论塔板数按柚皮苷峰计算应不低于 1000。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取在 110 ℃ 干燥至恒重

的柚皮苷对照品适量,加甲醇制成每 1 ml 含柚皮苷 40 μg 的溶液,即得。

2.2.3 供试品溶液制备 精密称取双橘颗粒各样品流浸膏,精密称定,置索氏提取器中,加石油醚(60~90 $^{\circ}\text{C}$) 80 ml 置水浴上加热回流 2~3 小时,弃去石油醚,药渣挥去石油醚,加甲醇 80 ml,再置水浴上加热回流 3 小时至提取液无色,放冷,滤过,滤液置 100 ml 量瓶中,用少量甲醇分数次洗涤容器,洗液滤入同一量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.4 测定法 分别精密量取对照品溶液 10 μl 、供试品溶液 3~10 μl ,注入液相色谱仪测定并计算柚皮苷的含量。

2.3 试验结果与分析 见表 2、3。

表 2 双橘颗粒提取正交试验结果表

试验号	因素				柚皮苷含量 /mg $\cdot$ 10ml $^{-1}$ ($\bar{Y}_i$)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	162
2	1	2	2	2	168
3	1	3	3	3	170
4	2	1	2	3	218
5	2	2	3	1	216
6	2	3	1	2	206
7	3	1	3	2	218
8	3	2	1	3	210
9	3	3	2	1	215
K_1	500	598	578	593	
K_2	640	594	601	592	
K_3	643	591	604	598	
R	143	7	26	6	

表 3 双橘颗粒提取正交试验方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P 值
A	4451	2	2225.5	2225.5	$P < 0.01$
B	8	2	4	4	
C	135	2	67.5	67.5	$P < 0.05$
D	7	2	3.5	3.5	
e	2	2	1		

$$F_{0.01(2,2)} = 99; F_{0.05(2,2)} = 19。$$

由表 2、表 3 可知,各因素对双橘颗粒提取的影响程度大小依次为:A>C>B>D,其中 A、C 因素对双橘颗粒有效成分提取有非常显著的影响,B、D 因素无显著影响,极差分析与方差分析结果一致,最佳提取条件为 $A_3B_1C_3D_3$,即煎煮三次,加水 10 倍,醇析含醇浓度为 65%,煎煮时间为 2 小时。

3 讨论

(1)理论上最佳提取工艺为 $A_3B_1C_3D_3$,虽然 A_3 比 A_2 , C_3 比 C_2 提取效果好,但从实际生产出发, A_3 比 A_2 能耗更大, C_3 比 C_2 要多消耗更多的乙醇,更何况它们之间的差距很小,因此,最终仍选择 $A_2B_1C_2D_3$ 即煎煮二次,加水 10 倍,醇析含醇浓度为 60%,煎煮时间为 2 小时为正式生产工艺参数。

(2)含 55% 乙醇浓度醇析不完全,过滤较困难,多次更换滤纸,使药液损失,故含量较低。

浅谈几类药物的临床使用注意事项

★ 王剑明 (江西省万载县人民医院 万载 336100)

关键词:药物;使用注意

治疗有些疾病为了巩固疗效和防止疾病复发,在症状稳定后往往需要延长用药时间。治疗某些慢性疾病有时需要长期,甚至终生服药,而不能突然停药。否则原有疾病不但不会好转,而且有可能出现更严重的现象,临床使用应引起注意。

1 抗高血压药

β -受体阻滞剂等治疗高血压临床效果很好,但血压控制后如突然停药,可能出现血压反跳性升高,严重者可出现高血压危象及心肌梗死。盐酸普萘洛尔常用于治疗高血压、心绞痛、心律失常,配合治疗甲亢效果很好,但应注意如突然停药,轻者出现心动过速,出汗,全身不适,重者可致甲状腺危象、心绞痛、心律失常、心肌梗死、猝死等严重并发症。此时必须进行维持量继续治疗,或逐渐减量治疗。

2 治疗糖尿病药

胰岛素在治疗糖尿病过程中,胰岛素如果突然中断或减量过快,可诱发高血糖昏迷。应逐渐减量治疗。

3 抗甲状腺药

在甲亢治疗中,如症状未缓解突然停药可使甲状腺释放

增加,诱发甲状腺危象。在治疗时应至症状明显缓解时才可逐渐减量,至症状消失,再保持维持量治疗 1~2 年,疗程过短,停药过早容易复发。

4 消化性溃疡药

溃疡病人多数经过抗溃疡药物治疗后能较快愈合,但也容易复发。因服抑酸药时血中胃泌素会升高。但在此时升高的胃泌素不会带什么危害,如果药物突然停用,血中升高的胃泌素就会迅速刺激细胞壁促使胃酸大量分泌,导致溃疡复发,因此停药必须循序渐进,逐渐减量,让血中胃泌素降下来。在症状控制后再继续给 H_2 受体抑制剂半量维持治疗,维持治疗时间视病情而定。

5 激素类药

糖皮质激素在治疗自身免疫性疾病,顽固性支气管哮喘,肾病综合症等待症状控制后,也不可突然停药。因外来糖皮质激素能反馈性地抑制脑垂体前叶促肾上腺皮质激素分泌,进而引起肾上腺皮质萎缩,功能减退。一旦停药或减量过快可能发生严重肾上腺现象。