

处于抑郁、无助状态,则自缩力减弱,粘液分泌增加,出现粘液性腹泻。临床调查发现肠易激综合征患者多有精神心理方面的异常,如人际关系不良,家庭不和,生活、学习和工作压力过重,意外事件等诱发因素,这些均可造成精神紧张、焦虑、抑郁、悲伤等情绪障碍,引起自主神经系统功能紊乱,使肠道蠕动增强,分泌增加,激发本症<sup>[2]</sup>。本研究结果表明:焦虑心理状态可影响西沙必利的药物代谢动力学,表现在药物的吸收和代谢加快,但生物利用度减少。

心身疾病存在各种情绪障碍,一般采用临床评定量表加以确诊和评估。有关情绪障碍的临床评估量表种类很多,最常用的是对焦虑和抑郁性情绪障碍的评定量表。自评式量表有焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS);客观评定量表有汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁分级量表(HAMD),其中以SAS和SDS更为实用方便。由于两种量表皆有反向记分的控制量表设计内容,故信度和效度颇高,目前已成为常规心理测定和诊断工具之一。

药物代谢动力学的行为差异的研究告诉我们,在对症治疗消化系统心身疾病时,应注意进行积极的心理治疗,缓解患者的焦虑心理状态症状,并注意调整给药剂量,以取得更加满意的治疗效果。

#### 参考文献:

- [1] 徐峰. 药物代谢动力学的行为或心理差异[J]. 广东药学, 1999, 9: 8.
- [2] 徐静, 周甘平, 米健. A型行为对西地那非药物代谢动力学的影响[J]. 中国行为医学科学, 2002, 11: 664.
- [3] 徐峰, 王秉钧, 杨希山. 奥替溴铵、匹维溴铵、马来酸曲美布汀和酪酸菌治疗肠易激综合征药物经济学研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2002, 11: 349.
- [4] 李端. 药理学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 229.
- [5] 刘增垣, 何裕民. 心身医学[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2000. 484~ 485.
- [6] Woestenborghs R, Lorreyen W, Van Rompaey F, *et al.* Determination of cisapride in plasma and animal tissues by high performance liquid chromatography[J]. Chromatography, 1988, 424: 195.

收稿日期: 2003- 07- 14

## 克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液中细菌内毒素的检测

王彦厚<sup>1</sup>, 于玲<sup>1</sup>, 丁力<sup>1</sup>, 张天民<sup>2</sup> (1. 山东省淄博市药品检验所, 山东 淄博 255040; 2. 山东大学药学院, 山东 济南 250012)

**摘要** 目的: 建立方便、快捷、高效的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液细菌内毒素检测方法。方法: 用不同厂家生产的鲎试剂与不同批号的克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液进行干扰试验。结果: 克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液原液、2倍稀释液、4倍稀释液对细菌内毒素检查均无干扰作用。结论: 选用灵敏度 $\lambda \leq 0.25$  EU/mL的鲎试剂进行细菌内毒素检查是可行的, 可以代替热原检查。

**关键词** 克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液; 细菌内毒素; 鲎试剂; 干扰试验

中图分类号: R944.1

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2004)01- 0022- 03

克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液为国家药品标准收载的新品种<sup>[1]</sup>, 其检查项下已规定热原检查。为了方便、快捷、准确、高效地控制药品质量, 本文对该药品的细菌内毒素检测方法进行了研究, 以取代热原检查。

### 1 试验材料

鲎试剂:  $\lambda = 0.5$  EU/mL, 批号: 000823, 湛江海洋生物制品厂;  $\lambda = 0.25$  EU/mL, 批号: 011012, 010413, 湛江海洋生物制品厂; 批号: 0205101, 湛江

安度斯生物有限公司; 批号: 010318, 福州新北生化工业有限公司;  $\lambda = 0.125$  EU/mL, 批号: 010307, 湛江海洋生物制品厂。细菌内毒素国家标准品, 9000 EU/支, 批号: 981, 中国药品生物制品检定所。细菌内毒素检查用水(BET水), 批号: 010820, 010924, 湛江海洋生物制品厂。克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液, 规格: 100mL: 0.6g(按克林霉素计): 5g(葡萄糖), 批号: 01082301, 01091701, 01122603, 01122702, 02011703, 02021901, 山东临淄制药股份有限公司生产。

### 2 方法与结果

#### 2.1 鲎试剂灵敏度复核 对所用批号鲎试剂进行

灵敏度复核, 根据鲎试剂灵敏度标示值( $\lambda$ ), 将细菌内毒素国家标准品用 BET 水溶解, 在旋涡混合器上混匀 15min, 然后制成 2.0 $\lambda$  1.0 $\lambda$  0.5 $\lambda$  0.25 $\lambda$  个浓度的内毒素标准溶液, 每稀释一步均应在旋涡混合

器上混匀 30s。按文献<sup>[2]</sup>规定方法试验, 所用 6 个批号的鲎试剂灵敏度复核均在 0.5 $\lambda$ ~ 2.0 $\lambda$  范围内, 符合规定, 可用于供试品干扰试验。结果见表 1。

表 1 鲎试剂灵敏度复核结果

鲎试剂批号	标示灵敏度(EU/mL)	复核灵敏度(EU/mL)	规定范围	结论
000823	0.5	0.5	0.25~ 1.0	合格
011012	0.25	0.21	0.125~ 0.5	合格
010413	0.25	0.25	0.125~ 0.5	合格
0205101	0.25	0.21	0.125~ 0.5	合格
010318	0.25	0.25	0.125~ 0.5	合格
010307	0.125	0.125	0.062~ 0.25	合格

**2.2 细菌内毒素限值(L)的确定** 按家兔注射剂量确定供试品细菌内毒素限值<sup>[3]</sup>, 标准规定克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液家兔注射剂量(M)为 10mL/kg, 注射剂的细菌内毒素致热阈值(K)为 5EU/kg, 故该注射液的细菌内毒素限值  $L = K/M = 5/10 = 0.5$  (EU/mL)。

**2.3 供试品最大有效稀释倍数(MVD)的确定** 供试品的最大有效稀释倍数(MVD) =  $CL/\lambda$ 。式中 C 为供试品溶液的浓度, 当 L 以 EU/mL 表示时, C 为 1.0mL/mL; L 为克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液的细菌内毒素限值;  $\lambda$  为鲎试剂的灵敏度标示值。当  $\lambda = 0.25$  EU/mL 时,  $MVD = 0.5/0.25 = 2$  (倍); 当  $\lambda = 0.125$  EU/mL 时,  $MVD = 0.5/0.125 = 4$  (倍)。

**2.4 干扰试验** 取样品适量, 分别用 BET 水制成 2 倍、4 倍的稀释液, 用样品原液、2 倍稀释液、4 倍稀释液及细菌内毒素检查用水分别将细菌内毒素国家

标准品稀释成 2.0、1.0、0.5、0.25 $\lambda$  个浓度的系列溶液, 按文献<sup>[2]</sup>规定方法进行试验。用 BET 水稀释的内毒素标准溶液的反应终点浓度的几何平均值( $E_s$ )与用供试品溶液或其稀释液稀释的内毒素标准溶液反应终点浓度的几何平均值( $E_t$ )进行比较, 当  $E_s$  在 0.5~ 2.0 $\lambda$  且当  $E_t$  在 0.5 $E_s$  和 2.0 $E_s$  之间时, 则认为样品在该浓度下不干扰试验。实验结果表明  $E_s$  在 0.5~ 2.0 $\lambda$  之间, 说明供试品溶液、2 倍稀释液、4 倍稀释液对细菌内毒素检查均无干扰作用。见表 2。**2.5 细菌内毒素检查法与热原检查法的比较** 将试验用 6 批样品采用  $\lambda = 0.25$  EU/mL 的鲎试剂, 按 MVD 计算公式计算, 用 BET 水稀释 2 倍, 进行细菌内毒素检查, 结果均为阴性; 同批号样品用家兔法进行热原试验也均符合规定, 两种方法的结果是吻合的。

表 2 干扰试验

样品(鲎试剂)	稀释倍数	内毒素浓度(EU/mL)						阴性对照	样品阴性
		1.0	0.5	0.25	0.125	0.062	0.031		
BET 水(000823)		++++	++++	-----	-----	-----	-----	--	
01122603	原液	++++	++++	-----	-----	-----	-----	--	--
02021901	原液	++++	++++	-----	-----	-----	-----	--	--
BET 水(011012)			++++	++++	+---	-----	-----	--	
02021901	2		++++	++++	+---	-----	-----	--	--
01082301	2		++++	++++	-----	-----	-----	--	--
BET 水(010413)			++++	++++	-----	-----	-----	--	
01091701	2		++++	++++	+---	-----	-----	--	--
02011703	2		++++	++++	-----	-----	-----	--	--
BET 水(0205101)			++++	++++	+---	-----	-----	--	
01082301	2		++++	++++	-----	-----	-----	--	--
01122702	2		++++	++++	-----	-----	-----	--	--
BET 水(010318)			++++	++++	-----	-----	-----	--	
01122604	2		++++	++++	+---	-----	-----	--	--
02011703	2		++++	++++	-----	-----	-----	--	--
BET 水(010307)				++++	++++	-----	-----	--	
02021901	4			++++	++++	+---	-----	--	--
01082301	4			++++	++++	+---	-----	--	--

### 3 讨论

以上实验结果证明,克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液对细菌内毒素检查无干扰作用,说明该注射液用细菌内毒素检查法控制内毒素限量是可行的,可以在日常产品检验中代替热原检查。在进行细菌内毒素检查时可选用 $\lambda \leq 0.25$  EU/mL 鲎试剂,并对样品按 MVD 进行稀释,依法进行试验,即可保证所检测的样品中细菌内毒素的含量小于 0.5 EU/mL,从

而能够保证临床用药安全,避免热原反应。

#### 参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局标准(试行). WS-688(X)-596(-2000)克林霉素磷酸酯葡萄糖注射液[S].
- [2] 中国药典. 2000 年版. 二部[S]. 附录, 2000: 86, 87, 204.
- [3] 黄清泉, 夏振民. 药品细菌内毒素检查的实验设计[J]. 中国药理学杂志, 1997, 32(2): 72.

收稿日期: 2003-07-22

## 己酮可可碱葡萄糖注射液内毒素检测法探讨

黄能明, 李应锐(武警海南省总队医院, 海南 海口 570203)

**摘要** 目的: 探讨细菌内毒素法对己酮可可碱葡萄糖注射液进行检测的可行性。方法: 按照《中国药典》2000 版收载的细菌内毒素检查法的要求进行干扰试验。结果: 将己酮可可碱葡萄糖注射液稀释 2 倍后对鲎试剂凝集反应没有干扰作用, 用标示灵敏度为 0.25EU/mL 的鲎试剂检测细菌内毒素是有效的。结论: 细菌内毒素法可用于己酮可可碱葡萄糖注射液的检测, 控制其质量。

**关键词** 己酮可可碱葡萄糖注射液; 细菌内毒素检查法; 鲎试剂

中图分类号: R944.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2004)01-0024-02

### Study on BET in pentoxifylline glucose injection

HUANG Neng-ming, LI Ying-rui (Hainan Provincial Corps Hospital, Chinese People's Armed Polices Forces, Haikou 570203, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the feasibility of bacterial endotoxin test (BET) for the pentoxifylline glucose injection. **Methods:** The interference test was conducted with reference to Chinese Pharmacopoeia(2000ed) on BET. **Results:** The tachypleus amebocyte lysate has no interfered by the pentoxifylline glucose injection diluted 2 times in the coagulate reaction, so it is valid to use the sensitivity of TAL 0.25EU/mL to test bacterial endotoxin. **Conclusion:** The bacterial endotoxin test(BET) can be used as quality control of the pentoxifylline glucose injection.

**KEY WORDS** pentoxifylline glucose injection; bacterial endotoxin test; tachypleus amebocyte lysate

细菌内毒素法(BET)具有快速、简便、专一、灵敏、可短时间内做大量试验的特点,已被世界许多国家药典<sup>[1,2]</sup>收载,试剂与内毒素反应是十分复杂的酶促反应,易受干扰而出现假阳性或假阴性结果。己酮可可碱葡萄糖注射液临床上主要用于治疗脑血管障碍及血管性头痛等疾病。试用此法对己酮可可碱葡萄糖注射液检测,结果满意,现报道如下:

#### 1 实验材料

鲎试剂(批号: 0109281, 规格: 0.1mL/支, 灵敏度 $\lambda = 0.25$ EU/mL, 湛江安度斯生物有限公司);

作者简介: 黄能明(1969), 男, 学士, 主管药师. Tel: (0898) 65343033-37165; E-mail: huangnm@163.com

细菌内毒素检查用水(批号 0110090, 规格 5mL/支, 内毒素含量 $< 0.003$  EU/mL, 湛江安度斯生物有限公司); 细菌内毒素工作标准品(批号: 2001-3, 规格 70EU/支, 中国生物制品检定所); 己酮可可碱葡萄糖注射液(批号: 020423, 0207032, 021101, 规格: 0.2g, 250mL/瓶, 山东天福制药厂), 3批均系免法热原检查合格品。实验所用试管、器皿均按中国药典 2000 版除细菌内毒素处理。

#### 2 最大有效稀释倍数的确定

按规定的给药途径, 临床无不良反应的内毒素阈剂量为 K, 注射剂的 K 值为 5EU/kg。己酮可可碱葡萄糖注射液热原检查时家兔剂量 M 值为 10mL/kg<sup>[4]</sup>, 计算药品的细菌内毒素限值 L 为 K/M