

OP₄产生一个负电压 ($-U_B$)。光电二极管 D₂切断, 不发光。但是, 当安瓿有渗漏时, 输出端 TP₄得到一个负的信号。在 TP₅上, 施密特触发器的输出信号以较大的边缘陡度由 $-U_B$ 跃到 $+U_B$ 。二极管 D₂ 发光, 表明该安瓿有裂缝。当 TP₄ 上的信号恢复到一定值时, TP₅ 上的输出信号又跳回 $-U_B$ 。光电二极管熄灭。

分压器 P₂ 决定了正反馈程度, 从而也决定了施密特触发器的弛张特性。电位器 P₁ 可调节检漏的灵敏度。有些安瓿头部的玻壁极薄, 如果将 P₁ 上电压调得过低, 那么这种安瓿也会当作有裂缝次品被检出。

安瓿检漏方法的比较

高压电检漏仪与亚甲蓝法作对比试验。使用 0.1% 亚甲蓝溶液。加压 1 巴, 2 巴和 6 巴。浸泡时间为 30 分钟。在白色底板下目测检漏, 分出“蓝色”和“非蓝”两组安瓿。然后再用高压电检测法对这两组安瓿试验。结果, 蓝浴法检验合格的安瓿用高压电检漏仪检查, 竟发现有很大一部分 (约 40%~55%) 是带裂缝的。

(钱雅谷摘译自《Pharmazeutische Industrie》1984, 46(12) 1279 曹显国 校)

阿司匹林的剂量、副作用 和抗血栓效力间的相互关系

[Hirsh J: Stroke 1985, 16(1):1-4]

过去十年的临床试验已经证实阿司匹林是一种有效的抗血栓药物。它的抗血栓作用归因于它的抑制血小板的功能。阿司匹林能不可逆地抑制血小板内的环氧化酶, 从而影响花生器烯酸变为血栓烷 A₂ (TXA₂) 的转化, 同时它也抑制血管壁细胞中的环氧化

酶, 影响花生器烯酸变为前列腺素 I₂ (PGI₂) 的转化。TXA₂ 可使血小板凝集、血管收缩, 而 PGI₂ 则抑制血小板凝集、并使血管扩张。因而, 阿司匹林具有抗血栓和血栓形成的双重作用。

阿司匹林抗血栓的最佳剂量仍有争议。从理论和实践两方面考虑, 人们都愿意选择阿司匹林的最低有效剂量。小剂量阿司匹林 (300mg 或更小剂量) 具有选择性抑制 TXA₂ 的作用。由于阿司匹林的副作用与剂量有关, 而许多临床情况都需长期或无限期地使用阿司匹林, 因此小剂量阿司匹林是人们所希望的 (如果有效的话)。

阿司匹林对 TXA₂ 和 PGI₂ 生成的不同作用: 研究者们一直在寻找一个既能阻滞 TXA₂ 的生成, 而又不抑制 PGI₂ 生成的阿司匹林剂量。Burch 等的早期研究结果说明, 阿司匹林对血小板内环氧化酶的抑制作用比对血管壁细胞内的环氧化酶抑制作用来得敏感。其它研究者报道, 给予阿司匹林后, 血管壁细胞中 PGI₂ 生产的恢复比由血小板中血栓烷合成的恢复来得快, 他们推测这是由于血管壁细胞可以合成新的环氧化酶, 而血小板则不能。新近有人用以阿司匹林治疗的患者的血管壁碎片。测定 PGI₂ 及 TXA₂ 的代谢产物经泌尿道的排泄来研究阿司匹林对血小板 TXA₂ 生成及血管壁细胞 PGI₂ 生成的相对作用。

应用血管壁碎片的研究提示: 每天服用 40mg 或更大剂量的阿司匹林可同时抑制血管壁 PGI₂ 和血小板 TXA₂ 的生成, 但对 TXA₂ 的抑制作用较强。Patrignani 等测定了尿中 PGI₂ 和 TXA₂ 的代谢产物含量, 证明每天服用 0.45mg 的阿司匹林, 95% 的 TXA₂ 生成受到抑制, 而对 PGI₂ 的代谢产物 6-酮-前列腺素 F₁-α 的基础水平没有影响。Fitzgerald 等报告, 每天剂量少于 100mg 的阿司匹林可完全抑制血栓烷代谢产物经尿的排泄, 而

PGI₂的代谢产物,即使阿司匹林剂量每天2.6克时,经尿的排泄量仍可维持在正常水平的25~40%之间。

阿司匹林剂量和付作用之间的关系:从随机和对照试验的研究,都证明服用阿司匹林的副作用主要是在胃肠道。

对照研究的结果提示服用阿司匹林与胃肠道出血有关连系。在此研究中,探讨了长期正规地服用阿司匹林和因上胃肠道出血及新近诊断为消化性溃疡而住院者之间的相互关系。发现大量正规地服用阿司匹林和大出血之间有显著的统计学意义。在与新近诊断为胃溃疡病人也发现有相类似的关系,而与十二指肠溃疡则无相应的关系。在阿司匹林的剂量减少时,则阿司匹林与上胃肠道出血或消化性溃疡就没有确切的相关性。

在冠心病和脑血管病患者中进行的阿司匹林与安慰剂或阿司匹林与口服抗凝剂的一些随机试验中,证实了长期服用阿司匹林会引起胃肠道副作用。在冠心病组,阿司匹林的治疗剂量在每天100—1,500mg之间。在所有6个服用阿司匹林的研究中,当剂量大于900mg/天时其副作用增加,较服用安慰剂(5个研究)或口服抗凝剂(1个研究)要高。在大多数研究中,胃痛、烧心、恶心、便秘、呕血和黑便的症状,在服用阿司匹林组要较对照组为多。有2个研究报道,阿司匹林可使急性痛风发作显著增加,而且血尿酸和尿素氮亦显著增高,但这两种生化异常的临床意义不大。在用阿司匹林治疗的病人中,虽有一项研究报告说血尿显著增加,但不能证明阿司匹林会导致全身性出血倾向。

联合使用阿司匹林和华法令,临床出现全身性出血者要较单独使用华法令来得多一些。也有证据说明联合应用阿司匹林和肝素要较单独应用肝素的出血机会大。

已报道的资料均证实阿司匹林的副作用与剂量有关的论断,而且阿司匹林的剂量每

天不超过324mg不会引起临床上严重的副作用。除非联合应用抗凝治疗,这样的阿司匹林剂量也不会引起全身性出血。

阿司匹林对胃粘膜的作用:在使用阿司匹林治疗的风湿病病人,应用内窥镜研究证实有近80%的人胃粘膜产生红斑,近40%的人出现胃粘膜侵蚀,15%的人发生胃溃疡。阿司匹林可导致胃粘膜的局限性损害和隐匿性胃肠道出血。注射给予阿司匹林也可产生胃粘膜损害,但要较非肠道给予少得多。口服阿司匹林稀溶液较同剂量片剂引起的出血要少得多,而同时服用抗酸剂,则无出血发生。

有证据说明,阿司匹林对胃粘膜的作用,是通过抑制前列腺素的合成而产生的。即胃粘膜的前列腺素的合成受到阿司匹林的阻断。阿司匹林对胃粘膜的作用可用甲氧咪胍、制酸剂和服用肠溶的阿司匹林来减少。

阿司匹林剂量和临床作用间的相互关系:已报道的阿司匹林抗血栓作用的剂量在每天100mg至大于1,000mg不等。小剂量阿司匹林对防止主动脉——冠状动脉旁路分流术的患者的血栓形成(每天100mg)有效,对慢性血液透析的动静脉分流术的患者的血栓形成(每天160mg),和对不稳定性心绞痛患者(每天320mg)具有预防作用。阿司匹林对短暂性脑缺血的患者也有减少并发症的功效,剂量为每天1.0—1.5克。这种作用,在加拿大的研究中仅见于男性,而在法国的研究中,这种作用对男女均有效。后来的研究证实在加用潘生丁不能提高阿司匹林的功效。只有很少的研究结果提示:在急性心肌梗塞的患者,每天服用300—1,500mg的阿司匹林有预防再梗塞和死亡的作用。

虽然已证实每天服用100mg直至大于1,000mg等不同剂量的阿司匹林具有抗血栓形成的作用,但还没有有说服力的证据说明

(下转第38页)

(上接第48页)

小剂量阿司匹林(每天 300mg 或更少)比大剂量(每天 1,000mg)的效果大或是小。然而有证据说明小剂量阿司匹林产生较少的副作用。由于血栓形成的因素在不同的血栓栓塞性疾病不可能是相同的,用小剂量阿司匹林对不稳定性心绞痛、主动脉——冠状动脉旁路分流术和 Sialastic 动静脉分流术的病人有效的成功的经验获得疗效不应推广到某些障

碍,如脑缺血等据报导只有大剂量阿司匹林治疗才成功的获得疗效。但另一方面,对于作用机制的生化方面的研究,阿司匹林与剂量有关的副作用的研究,以及评价其抗血栓效率的临床研究,这些研究均支持应用小剂量阿司匹林来治疗多数用阿司匹林有效的栓塞性疾病。人们正怀着极大兴趣等待牛津方面用大、小二种剂量阿司匹林治疗短暂性、脑缺血的结果。〔庄作民节译、肖荣漳校〕