

- 狗急性放射病的疗效观察. 第二军医大学学报, 1982; (1):56
- [9]齐笑庸, 张乃忠, 王均衡, 等. 刺五加对小鼠外周血白细胞数及骨髓粒系祖细胞集落形成的影响. 中华血液学杂志, 1983; 4(6):357
- [10]肖前玲. 茜草双酯对临床白细胞减少防治疗效观察. 新药与临床, 1986; 5(5):257
- [11]张肇和. 茜草双酯升白细胞作用临床观察. 中西医结合杂志, 1983; 3(2):98
- [12]宋书元, 王明之. 升白宁的升白作用及其毒性研究. 药学通报, 1980; 15(3):142
- [13]周际台, 马伟仪, 王金万. 人参皂甙对化疗所致白细胞减少的疗效观察. 肿瘤防治研究, 1987; 14(3):149
- [14]中医研究院中药研究所肿瘤组. 补药全药对环磷酰胺所致白细胞减少的实验观察. 肿瘤防治研究, 1977; (2):25
- [15]张银娣, 徐勤娥, 尤丽芬, 等. 黄芪苷升高白细胞及抗应激作用的研究. 南京医学院学报, 1992; 12(3):244
- [16]王广生, 董成, 张贺忠. 去甲斑蝥素升高白细胞作用的研究. 药学通报, 1987; 22(9):517
- [17]王晋源, 周淑意, 段雪清. 升白片治疗白细胞减少症的临床及实验研究. 1988; 29(1):32
- [18]张德蕴. 中药治疗白细胞减少症的近况. 中医药信息, 1987; 1:30

## 86 例输液反应样品检查与分析

张 岩 梁金喜 崔苏镇 张 华

(济南军区总医院药剂科 济南 250031)

输液疗法是临床最常用的治疗手段之一, 是以大输液为载体, 通过静脉给药, 使药物直接进入血液循环, 起效迅速, 给药剂量准确. 输液反应则是一组在输液过程中, 由非原发病引起的全身不良反应, 临床多散在发生. 输液反应最常见的有发热反应、过敏反应、急性肺水肿、微血管栓塞、输液性细菌感染等, 其次空气栓塞, 静脉炎等也可属于输液反应. 常伴有高热, 寒战, 末梢循环不良, 头痛、心率、血压的改变, 呼吸困难, 菌血症等等. 输液反应不仅只是由输液本身造成, 而是由药品制剂, 药物质量, 操作技能, 环境, 输液装置及病员的个体差异, 某一环节的疏忽均可引起输液反应. 我院自 1985~1995 年, 共发生 86 例临床输液反应(只包括送检的), 我们对这些反应样品, 进行了跟踪检查, 包括热原, 微粒, 含量测定等为临床安全有效的用药提供参考.

### 一、内毒素对药物的污染及内毒素的叠加作用

这一点是引起热原反应的主要原因. 药品在生产过程中或在搬运中, 由于破损, 漏

气、或某些生产环节被细菌污染, 当输入人体后即可引起热原反应. 在 86 例反应样品中, 以鲎法检测结果有 21 例样品为阳性. 在阳性结果的 21 例中有 3 例为单一用药, 均为甲硝唑注射液(为外购药品), 其余 18 例为 2~10 种的联合用药. 我们同时作了同批号甲硝唑注射液的对照检查, 鲎法检测也为阳性, 而该液体出厂家兔法检测是合格的, 说明液体含微量细菌内毒素, 虽未达到家兔法的发热阈值, 但已有部分对此量内毒素敏感的病人, 而产生发热反应. 停用此批液体, 改用本院生产, 鲎法控制内毒素限量的甲硝唑注射液后, 临床无一例反应. 在 18 例联合用药的反应样品中, 我们对配伍的 3 个批号的氨苄青霉素, 以鲎法检测细菌内毒素, 采用 10 $\mu$ g/ml 氨苄青霉素钠, 以灵敏度为 1Eu/ml 的鲎试剂进行检测, 均为阳性, 与临床反应相符, 说明鲎法检测氨苄青霉素中微量内毒素, 灵敏度高, 而家兔法对此量的内毒素还无法检出. 氨苄青霉素在制备生产中, 6-APA 基本上都是用青霉素 G 经酶裂解, 故可能由 6-APA 带入此类有程度不同的污染蛋白质

类杂质,而非聚合物类杂质,可引发很强的类热原质反应。在联合用药中,还应注意热原量的叠加作用,热原检查是一个限度检查,要保证药液绝对不含热原难以做到,我们曾对5例多组分联合用药的样品,进行对照试验,将联合用药各组分,分别作热原检查,均符合规定,再将同批号输液及所配伍的多种组分按反应样品的配比混合后,再作热原检查,结果有2例为阳性,由此提示我们,静脉滴注输液中,配伍品种越多,这种热原量的叠加可能性就越大,一旦达到一定量热原,则足以引起热原反应。

## 二、输液中的不溶性微粒

近10几年来,输液中的不溶性微粒,对人体所引起的输液反应及长期的潜在性危害,越来越受到临床重视。不溶性微粒可引起类热原质发热反应,过敏反应,微血管栓塞,末梢循环障碍,潜在长期毒害可引起组织肉芽肿。《中国药典》规定输液中 $\geq 10\mu\text{m}$ 微粒不得超过20粒/ml, $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒不得超过2粒/ml。在86例输液反应样品中,有68例不溶性微粒超过规定几倍甚至几十倍。分析其原因,如下几点①在药液配制过程中,装液瓶的清洁度,环境的净化条件,药液的过滤装置,及输液所用装置、注射器等,均可因某一环节处理不好,造成微粒不合格。②配制药液的原料如葡萄糖注射液中,葡萄糖的分解产物和葡萄糖中的大分子聚合物,转化糖中的葡萄糖,果糖中大分子不纯物,都可使肌体产生过敏反应。又如中草药针剂中,由于制备工艺差别大,成分复杂,在提取,精制过程中,可能有一些无效成分,如鞣质,色素、淀粉、树脂,蛋白质等未除尽,以胶态形式存在于药液中,或无效有效成分之间相互增溶,使药液暂时处于稳定状态,在药物配伍或放置过程中,极易氧化、聚合或因pH值的改变导致微粒数大大增加,如706代血浆中加入复方丹参注射液,氯化钠注射液中加入复方葛根注射液。在68例微粒不合格样品中有24

例属于中草药剂的配伍。③多种药物的配伍也易造成微粒数大大增加,《中国药典》只对100ml以上大输液要求作不溶性微粒检查,而对中,小剂量针剂未作要求。我们作过10种药物配伍前后的微粒检查的对照试验,未加药物的大输液微粒数平均 $\geq 10\mu\text{m}$  0.4粒/ml, $\geq 25\mu\text{m}$  8.4粒/ml,配伍后平均 $\geq 10\mu\text{m}$  72粒/ml, $\geq 25\mu\text{m}$  25粒/ml,微粒数大大超过规定。这可能一方面由多种药品微粒数累加造成,另一方面由于不合理配伍,象析出沉淀,结晶等都可使微粒数增加。在68例不合格样品,热原检查不合格的有12例占前面所述鲎法检测阳性21例的57.14%。较典型的过敏反应有17例,微血管栓塞,静脉炎肢体麻木,疼痛者较典型的有7例。因此实行GMP全面质量管理,提高成品质量十分重要。

## 三、药物间配伍的理化变化

许多药物在输液配伍中因溶解度小,pH值改变,离子的溶合聚合或分解等原因,可引起过敏反应物生成,不溶性微粒增加,结晶的析出等而导致临床一系列复杂的输液反应,如氨苄青霉素,头孢菌素类在葡萄糖注射液(pH3.5~5)配伍时,随着时间的延长,易产生分解,聚合产物,形成过敏性聚合物而产生药热反应型过敏反应,在86例反应样品中此类配伍占15例,我们对反应样品所做的对照试验,证明氨苄青霉素,头孢菌素宜与氯化钠注射液配伍,现用现配,30~40min内完成输液,药液稳定性好,临床无输液反应。又如一例配伍禁忌的反应样品,原处方是利尿合剂(盐酸普鲁卡因注射液加盐酸罂粟碱)另外一个处方为5%葡萄糖注射液加氨茶碱注射液,医生错误地医嘱将二处方药物相互配伍,临床病人发生药热反应,呼吸困难,剧烈的头痛,反应样品送检时,药液呈棕黄色,有少量结晶析出,有油状物生成,盐酸普鲁卡因(pH3.5~5)当与碱性药物氨茶碱(pH=9.6左右)配伍,普鲁卡因易水解,氧化变色,产生

对氨基苯甲酸,进一步脱羧生成苯胺,不仅疗效下降,且毒性增加,我们对该反应样品及同批号盐酸普鲁卡因注射液,同时作对氨基苯甲酸的限量检查,结果盐酸普鲁卡因注射液中 PABA 含量 < 1.5% 而反应样品 PABA 含量为 2.7%,且该样品中盐酸罂粟碱为酸性药物 (pH 2.5~4) 与碱性药物氨茶碱配伍,也使生物碱游离析出。另外一类是化学药品与中草药注射剂的配伍,例如维脑路通与脉络宁或复方丹参的配伍等等。由于多种药物的混和,增加了化学变化的多样性和复杂性,因此应特别注意输液的合理配伍,确保输液联合用药安全有效。

#### 四、输液量和输液浓度

药物经静脉滴注直接进入血液,因此应严格掌握给药剂量,输液量过大过快,对某些患者循环性疾病,急性肾炎肺心病等病人可能会增加心脏负担,引起肺水肿和心力衰竭,静脉输液浓度过高或刺激性强的药物如氯化考的松、红霉素,可引起局部静脉内膜炎和化学炎性反应,例如有二例样品,为平衡液配伍多巴胺,由于输入速度较快且多巴胺用量大,由于钙离子作用,使血管通透性增加,使注射局部血管收缩,药液渗入皮下造成漏肿,

显紫黑色,产生较强的炎性反应。

#### 五、输液装置,环境及操作

输液中除药液本身质量纯度外,如输液器具、注射器,也是一个重要环节,有的输液器包装简陋,运输及使用中易破损,漏气,易被感染,注射器的清洁程度及灭菌程度如何,都跟输液反应的发生有直接关系。另外环境不洁,或在无菌操作中稍有疏忽,都可造成输液性感染。因此必须重视输液器的质量及使用前的检查,严格执行无菌操作常规,洁净输液环境,最大限度地减少输液反应的发生。

#### 六、病人的个体差异

由于病人的体质和机能状态不同,病人对热原和药物的反应程度也不同,神经系统处于抑制状态时,对热原及药物反应不敏感,而兴奋状态则较敏感,垂体肾上腺机能低下时,机体对有害因子的抵抗力下降,也易出现输液反应,因此临床中,年老体弱,高热病人,重症病人,术后病人易出现输液反应,在热原检查,不溶性微粒检查均合格且无药理,理化配伍禁忌。并且排除输液过程的污染,属于上述病员个体差异而出现的各种输液反应,在 86 例输液反应中约有 13 例。

## 尼莫地平、尼群地平、尼卡地平临床应用与评价

常锦荣

(江苏泰兴市人民医院 泰兴 225400)

尼卡地平、尼莫地平、尼群地平同属于钙通道拮抗剂,又同属双氢吡啶类。虽然化学结构上各异,但均能抑制血管平滑肌上 PDC 低电压的  $Ca^{2+}$  内流,从而使心肌收缩力减弱,心率减慢血管扩张而降低血压。它们对各期高血压均有效,所以应用较广。

### 一、作用特点

(一)尼莫地平 其特点是对脑血管有较

强的扩张作用。临床上主要用于缺血性脑血管疾病。它能有效地调节细胞内钙的水平,使之保持正常的生理功能。可与中枢神经的特异受体相结合,该特异性使本品能有效地预防和治疗因蛛网膜下腔出血所引起的脑血管痉挛造成的脑组织缺血性损害。抑制血管平滑肌细胞外钙离子的内流,从而达到降压效果。