

## 讨 论

1. 从培养基用量15ml和12ml来看, 在 $10^{-2}$ 稀释度中, 五批检品中4批检品是12ml培养的细菌总数比15ml培养的细菌总数多一些, 而有1批相反。在 $10^{-3}$ 稀释度中, 有2批15ml培养的细菌总数比12ml培养的细菌总数多一些, 1批12ml培养的细菌总数比15ml培养的细菌总数多一些; 还有二批是培养24小时12ml比15ml培养的细菌总数多一些, 而培养48小时15ml比12ml培养的菌总数多一些, 这可能与用量差异不

大、含氧量多少不明显有关。作者认为用12~15ml的培养基都可以, 只要将平皿中的培养基和供试品充分混匀铺平铺满即可。

2. 从培养时间的长短来看, 在5批检品中绝大部分检品48小时培养的细菌总数比24小时培养的细菌总数多, 只有2批 $10^{-3}$ 稀释度中15ml培养的两个时间结果差不多。这样看来还是以48小时培养的细菌总数为准。因24小时培养的细菌因时间短细菌生长繁殖不完全有关。另外在菌检中应严格操作规程, 所测定的结果才能准确、误差小。

## 输液污染热原的预防和消除

江苏淮阴市妇产儿童医院 季长虹

输液通过整顿加强检验, 提高了质量, 总的讲热原反应的发生率是较低的。但由于条件不同有时虽对注射用水等方面严加注意和控制, 制得输液仍难免含有热原。因输液污染细菌和霉菌引起脓毒症、败血症和死亡的例子屡有报道。同时输液属于急救性药品, 临床多属患者病况严重时应用, 加之其注射量大等, 因此对热原问题还应有足够的重视, 若稍有疏忽, 就会加重病情, 影响治疗, 甚至造成死亡。

## 一、热原的性质及其对人体的危害

1. 热原是微生物及其尸体或微生物的代谢产物。其化学成分主要是菌蛋白、脂多糖、核蛋白及水解产物。很多细菌都能产生热原。致热作用以革兰氏阴性菌所产生的内毒素最强, 革兰氏阳性杆菌次之, 革兰氏阳性球菌最弱。同时致热作用强弱与含量多寡亦有关。热原的理化性质已很明确(表1), 它对消除和预防热原是很有帮助的。

表1 热原的理化性质

特 性	具 体 反 应	去 除 法
耐 热 性	煮沸30'或115°C30'无破坏, 120°C4h破坏68%, 180~200°C2h以上或250°C45'才能100%破坏	高温法去除热原仅适用玻璃器皿
超 滤 性	热原体积约1~50mu之间, 可通过一般滤器进入输液中	超滤法
水 溶 性	热原易溶于水, 故是输液中热原的来源	两次以上灭菌或吸附法
不 挥 发 性	热原本身不挥发, 但可随水气中雾滴进入注射用水	隔沫装置
被 酸 碱 破 坏	热原能被强酸强碱所破坏	输液瓶用清洁液 胶塞用氢氧化钠或碳酸钠
被 吸 附 性	能被许多吸附剂自输液中吸附去除	活性炭作用最强
被 氧 化 性	能被高锰酸钾, 过氧化氢氧化破坏	用于原水处理原水或药液

2. 热原的致热作用极强, 对人最敏感, 输液混入一定量 ( $0.001\mu\text{g}/\text{kg}$ 能使人发热) 热原, 当输入100~500ml后, 病人就可出现冷感、寒战、发热 (有时体温升高至 $40^{\circ}\text{C}$ 左右) 严重者常发生恶心, 呕吐, 头痛, 气喘, 血压下降, 甚至昏迷、虚脱致死。

## 二、输液污染热原途径与防止法

1. 注射用水 配制输液的水不符合规定是污染热原的主要原因, 由于热原的不挥发性, 用重蒸馏器制备的注射用水基本不会有热原, 但有时因操作及贮藏容器不当或放置时间过长等都会污染热原, 据调查11个医院所用的最好蒸馏器, 采用城市自来水作水源, 分析的11个水样中有3个均含有热原。

因此还必须注意: (1) 挥发性成分的高度挥发性, 极易随一部分的初溜液而出, 在实际操作中应将这部份初溜液弃去 $1/5\sim 1/10$ , 以防可能混入细菌尸体、热原及 $\text{NH}_3$ 、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{Cl}_2$ 等杂质。(2) 离子交换树脂与蒸馏器的联合应用, 这对解决含氮问题, 同时在金属经常超过限度的问题上也有所改善, 但要解决热原问题, 必须采用阳、阴复床, 同时还应注意离子交换树脂去热原的能力与其用量有关 (表2)。(3) 蒸馏时应适当闭小加热蒸气的阀门和蒸馏锅内水位应较标准水平稍低一些。(4) 注射用水最好现蒸馏现用, 水温控制在 $60^{\circ}\text{C}$ 左右, 这可限制细菌繁殖进一步避免注射用水可能带来的热原。

表2 离子交换树脂除热原的能力与用量关系

树脂	比例 (g)		除去热原能力
	阳	阴	
阳离子交换树脂	—	—	除去热原能力微弱, 不能达到药典规定
阴离子交换树脂	—	—	除去热原能力显著
阳、阴离子交换树脂	50	65	无作用
阳、阴离子交换树脂	100	130	作用不稳定
阳、阴离子交换树脂	250	325	作用不稳定
阳、阴离子交换树脂	500	650	作用不稳定
阳、阴离子交换树脂	700	910	离子和热原均符合药典规定

2. 原辅料 (1) 配制输液的原料药葡萄糖、氯化钠、枸橼酸钠、乳酸钠、右旋糖酐等都适于微生物生长繁殖, 尤易污染细菌或热原。同时这些原料药在制造过程中无论是结晶、干燥或包装都不一定能在无菌操作条件下进行。如我们曾作过一次试验: 将当天制备的注射用水用来洗瓶、配药等, 然后进行无菌试验, 结果除药液呈现阳性外, 注射用水、洗瓶水等均阴性反应。这可能就是葡萄糖原料污染细菌所致。另外药品包装不严, 引起潮解或包装较大 (如葡萄糖每袋25kg) 需分批启用, 也都足以造成污染的机会。必要时应进行复查。(2) 活性

炭是输液生产、吸附热原等杂质不可缺少的一种辅料, 但应注意活性炭所含杂质较多亦会污染输液 (表3)。(3) 盐酸是生产输液常用辅料。盐酸的加入有助于改善输液的澄明度 (表4)。甚至可使热原量减少。

3. 配制过程及生产环境 (1) 输液配制过程中应加强管理, 力争缩短时间, 操作时间过长不仅易污染细菌和热原, 且会影响输液的澄明度 (如每个人每分钟可增加1000万个尘粒), 时间越长污染越多。有人观察, 配制输液600瓶约需5~5.5h, 成品率为85%左右, 缩短为1.5h, 稳定在95%左右。同时输液虽经活性炭处理过, 仍可能

表3 葡萄糖溶液的质量

杂质类别	可能产生的变化	处理意见
Ca <sup>++</sup> , Fe <sup>++</sup>	灭菌时, 葡萄糖可能与其形成葡萄糖酸结合成盐而析出, 引起输液混浊或小白点	应选用质量优良的针用炭如一级针用炭和“767”型针用炭对质量较差的活性炭可加以精制。
铁离子	可促进葡萄糖的分解生成5-羟甲基糠醛(5-HMF), 甚至诱发过敏性反应	
铁离子	灭菌中, 铁离子可产生氢氧化铁溶胶, 这种高度分散的胶团在输液中能形成乳光	
磷酸盐	活性炭含有微量磷酸盐, 用于输液时, 灭菌后(尤其贮存)会逐渐析出细微的絮状沉淀	

表4 盐酸对葡萄糖溶液等质量的改善

所起作用	可能达到的效果
稳定剂	葡萄糖溶液的pH 6以上分解成5-HMF显著, 用HCl调节至pH3.8~4.0, 灭菌的较稳定, 值变化不大
除去炭粒	葡萄糖溶液脱炭未尽混入微小炭粒, 导致输液产生极细的云雾状淡灰色沉淀, 加入HCl后可使微小炭粒所带电荷中和, 聚集除去
防止产生焦糖	葡萄糖溶液pH接近或超过允许pH值的上限, 灭菌后可能生成少量焦糖, 加入HCl可能防止
水解糊精	葡萄糖可能带入淀粉中蛋白, 水解蛋白类脂肪等杂质, 灭菌后析出胶体絮状物, 加入适量, 可使胶体凝聚滤去。同时可使糊精继续水解为葡萄糖。
加强活性炭吸附力	活性炭在酸性溶液中吸附力最强, 在碱性溶液中有时会出现“胶溶”或脱吸附作用, 反而使输液中的杂质增加

有细菌存在。因此从输液配制到灭菌, 一般控制4小时之内。(2)配制和灌封室常用苯酚、煤酚皂或新洁尔灭溶液喷洒揩擦, 既灭菌又除尘。但苯酚使用后, 残留在室内的气体可进入注射用水和浸泡涤纶薄膜水中, 导致易氧化物含量增高, 从而影响输液质量, 故采用新洁尔灭较好。(3)采用紫外线应注意: ①黄梅季节应适当延长消毒时间, 因湿度过大(超过50%以上)杀菌力减弱。冬季应提高室温至10℃以上, 因温度低于4℃杀菌力降低。②不可用手直接摸灯管, 使用前或经常用无水乙醇纱布擦灯壁, 以免分泌物或尘埃影响杀菌效果。③灯管平均寿命: 冷阴极约4000h, 热阴极2500h, 一般为3000h, 使用时间越长, 辐射量减少,

每次使用应登记开启时间, 达规定寿命3/4即应更换新管。(4)口鼻呼出的水气浸湿口罩后, 应及时更换。因潮湿后由于毛细管作用, 微生物可随水分通过纱布, 失去阻菌力“据实验, 不戴口罩平均菌落数为302.2, 戴口罩平均菌落数为1.6~2.6, 其阻菌效果为99.5~99.1%。(5)工作前洗刷手7分钟, 再在消毒剂中浸泡3分钟。其中以0.1%新洁尔灭效果较好(表5)。

4. 容器、设备 (1)配制输液所用的配液和贮液缸、加压泵, 管道等用前未彻底清洗处理合格, 很容易污染细菌和热原。据报道, 这些容器和用具每周或1~3个月不定期用清洁剂处理一次, 经细菌培养和镜检有大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌、

表5 消毒剂泡手后带菌数降低情况

消毒剂	试验次数	平均菌落数		降低率(%)
		洗手前	洗手后	
0.1%新洁尔灭	30	541.6	25.7	95.3
1%来苏儿	32	559.7	76.1	86.4
75%乙醇	23	828.4	158.1	80.9

枯草杆菌生长。配制的10%葡萄糖等四种输液总的热原反应率达40%。改用乙醇处理后细菌培养无菌生长，输液热原检查符合规定。(2)胶管清洗后，如暂时不用应浸泡1~1.5%苯酚溶液中，不仅避免微生物污染，且可防止老化。但浸泡时间过长，皮管可能会吸附微量的苯酚，用时应用交换水和注射用水处理。

5. 输液器具 有时输液本身并不含有热原，而胶管、滴管和针头等输液器具处理不当，可带来异物、细菌和热原。据调查99批输液器具的澄明度、热原检查等，结果不合格率分别为96和22%，这种低劣情况是严重的。这不但医护人员要把关，而也是临床药学不可推卸的责任，要帮助供应室根据实

际情况制订出输液器具的处理操作规程，同时指导临床静滴前用少量(约30ml)输液冲洗输液皮管，这不仅可提高澄明，且能避免细菌和热原。

### 三、热原检查

热原检查对输液是特别重要的，必须按药典方法认真检查。法定的方法是用家兔。鲎试剂法仅对细菌内毒素较敏感，对其组成的致热原物质的检查尚有局限性，故不能完全代替家兔检查法。可作半成品快速检查。家兔检查法应注意：(1)家兔体温(初温)过高或过低都会影响试验结果。因低温较高温容易升温。高温易产生假阴性，过低易产生假阳性。据用同一药注射于两组不同体温家兔，结果差异非常显著(表6)。

表6 家兔初温高低对试验的影响

试验次数	组别	家兔(只)	初温(°C)	平均每只家兔初温度数(°C)	备注
1	高体温组	102	39.0~39.2	0.32	P<0.05差异显著
	低体温组	102	38.4~38.6	0.40	
2	高体温组	69	39.0以上	0.30	P<0.001差异非常显著
	低体温组	69	38.5~38.8	0.48	

(2)应严格遵守试验家兔应于试前停止给食2小时以上的规定。试前喂食可使动物体温上升，对试验结果可靠性有影响，故试验前停食时间长些可靠性大(英国药1973及欧州药典1971均规定自试验前夜应断食)。

(3)家兔体温下降除注意动物体质、室温、注射速度和温度等因素外，还应注意热

原对家兔体温影响是双相性的，一定剂量可使家兔体温升高，超过致热量后体温反而下降，严重时家兔可于短时间内死亡。因此在热原检查中，如有家兔体温下降超过0.5°C时，应重新取样复试。

(参考文献16篇略)