

更昔洛韦葡萄糖注射液的溶血性、过敏性及血管刺激性考察

牛华英¹, 刘彬², 尹国利³ (1. 山东大学药学院, 山东 济南 250012; 2. 辽宁大学制药工程系, 辽宁 沈阳 110036; 3. 沈阳化工学院, 辽宁 沈阳 110142)

摘要 目的: 考察更昔洛韦葡萄糖注射液的溶血性、过敏性和对静脉血管的刺激作用。方法: 以豚鼠及新西兰兔为实验动物, 给予本注射液后观察动物有无红肿、充血、出血和坏死等刺激作用及溶血和过敏现象。结果: 滴注部位未出现明显的红肿、充血、坏死等刺激反应及过敏现象; 对家兔红细胞未产生溶血和凝集作用。结论: 更昔洛韦葡萄糖注射液无血管刺激性、过敏性及溶血性。

关键词 更昔洛韦注射液; 过敏性; 溶血性; 血管刺激性

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2006)04-0207-03

Study of hemolysis, stimulation and hypersensitivity on blood vessel of ganciclovir glucose injection

NIU Hua-ying¹, LIU Bin², YIN Guo-li³ (1. Pharmaceutical College of Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Pharmaceutical Department of Liaoning University, Shenyang 110036, China; 3. Shenyang Institute of Chemical Technology, Shenyang 110142, China)

ABSTRACT Objective: To observe the hemolysis, stimulation and hypersensitivity of ganciclovir glucose injection. **Methods:** The stimulation reaction on blood vessel of rabbit, the hemolysis and agglomeration reaction on vitro-body red cell of rabbit and the hypersensitivity reaction on guinea-pig of ganciclovir glucose injection were studied. **Results:** The results showed no stimulation on blood vessel of rabbits, no hemolysis and agglomeration on vitro-body red cells of rabbit and no hypersensitive action on guinea-pig. **Conclusion:** Ganciclovir glucose injection has no hemolysis, hypersensitive and stimulative reaction.

KEY WORDS hemolysis; stimulation; ganciclovir; injection

更昔洛韦(ganciclovir)别名羟甲基无环鸟苷,是合成的核苷类抗病毒药物,在体内可抑制疱疹病毒的复制,包括单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、EB病毒和巨细胞病毒等,尤以对缺乏胸苷激酶的耐药毒株及巨细胞病毒的作用显著;本品对单纯疱疹病毒的作用优于阿昔洛韦,对经阿昔洛韦治疗无效的疱疹性脑炎、顽固性生殖器疱疹及尖锐湿疣,可考虑作为替代用药,此外,临床上亦用于乙型肝炎的治疗。为控制药品质量,确保患者用药安全、有效,避免毒副反应发生,笔者对更昔洛韦葡萄糖注射液的血管刺激性及溶血性、过敏性进行了考察。

1 材料与仪器

更昔洛韦葡萄糖注射液(济南康百科技有限公司提供);氯化钠注射液(山东临淄制药厂生产,批号:03041603);5%葡萄糖注射液(青州尧王制药有限公司生产,批号:03010110-5);过敏试验阳性对照物(5%卵白蛋白生理盐水溶液,取新鲜蛋清临用时在无菌条件下用生理盐水配成5%浓度);LDZ5

-2型低速自动平衡离心机(北京离心机厂);LSY型电热恒温水浴箱(北京医疗设备厂)。

实验动物:新西兰兔7只(溶血性试验用雄性1只),体重2.6~2.8kg,雌雄兼用,豚鼠体重262~294g,雌雄兼用。均由山东鲁抗医药集团有限公司提供,合格证号:SCXK鲁20030006。

2 方法与结果

2.1 动物饲养环境 动物实验室(温度20~24℃,湿度40%~70%);笼具(苏州新区枫桥净化设备厂,合格证号SCXK(苏)2002-0034);饲料(山东省实验动物中心提供,合格证号:鲁动饲字200001001)。

2.2 试验方法

2.2.1 溶血性试验^[1] 取供试新西兰兔1只,心脏穿刺采血15mL,放入盛有无菌玻璃珠的无菌三角瓶中振摇10min,除去纤维蛋白,使成脱纤维血液,取10mL置刻度离心管中加入10mL生理盐水摇匀,以3000r/min离心,每次10min,弃去上清液,反复洗涤3~4次,至离心后上清液无色透明为准,弃去上清液,将所得红细胞用生理盐水配成2%的红细胞混

作者简介:牛华英(1971-),女,主管药师,硕士研究生。Tel:13805318699。E-mail:niuhuaying@sohu.com。

悬液,供试验用。

表1 更昔洛韦葡萄糖注射液溶血试验配比表(mL)

	试管编号						
	1	2	3	4	5	6	7
生理盐水(mL)	2.4	2.3	2.2	2.1	2.0	2.5	0
蒸馏水(mL)	-	-	-	-	-	-	2.5
2%红细胞混悬液(mL)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
史昔洛韦葡萄糖注射液(mL)	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	-	-

取试管7支,按表1配比加入2%的红细胞悬液、生理盐水或蒸馏水,轻轻混匀后,于37℃水浴中放置0.5h,然后分别加入不同量的供试品(第6管加生理盐水,第7管加蒸馏水),摇匀后,置37℃水浴,分别观察各管在15、30、45min以及4h有无溶血及红细胞凝集现象。

溶液呈透明红色,即表示溶血,如溶液中有棕红色或红棕色絮状沉淀,表示有红细胞凝聚作用。一般以0.3mL供试药(第3管)在3h内不产生溶血及凝聚作用者认为可供注射用。

表2 豚鼠过敏反应级数的判断

反应级数	反应症状
0	无明显反应
1	只有轻微抓鼻、颤抖或竖毛
2	有几次咳嗽,有抓鼻、颤抖或竖毛
3	多次或连续咳嗽,伴有呼吸困难或痉挛、抽搐等
4	痉挛、抽搐、大小便失禁、休克死亡

2.2.2 过敏性试验^[2] 取豚鼠18只,随机分为阴性对照(5%葡萄糖注射液)组及阳性对照(5%卵白蛋白生理盐水溶液)组及更昔洛韦葡萄糖注射液供试药组,每组6只。各组动物间日腹腔注射相应药液0.5mL/只,连续3次。分别在第1次注射后14d及21d每组各取3只豚鼠静脉注射相应药液1mL/只(推注速度为30s),观察注射后15min内各豚鼠有无过敏反应,如有竖毛、呼吸困难、喷嚏、干呕或咳嗽3声等现象中的2种或2种以上者,或由啰音、抽搐、虚脱或死亡现象之一者,应判为阳性;按表2判定反应级数,反应级数达2级以上(包括2级),则为过敏试验不合格。

2.2.3 血管刺激性试验^[3,4] 取新西兰兔6只,按体重随机分为更昔洛韦葡萄糖注射液给药组及5%葡萄糖注射液对照组,每组3只。将动物固定于兔箱内,左侧耳缘静脉滴注相应药液,滴注量为10mL/kg,滴注速度1mL/min(20滴/min),每日1次,连续3d。滴注期间及滴注后,注意观察滴注部位有无红肿、充血、出血和坏死等刺激作用。在末次给药24h

后,将动物处死,剪下左侧兔耳自进针部位近心端距进针部位1cm处取材,进行病理组织学检查。

表3 4h内更昔洛韦葡萄糖注射液溶血性试验结果

观察时间	试管编号						
	1	2	3	4	5	6	7
15min	-	-	-	-	-	-	+
30min	-	-	-	-	-	-	+
45min	-	-	-	-	-	-	+
1h	-	-	-	-	-	-	+
2h	-	-	-	-	-	-	+
3h	-	-	-	-	-	-	+
4h	-	-	-	-	-	-	+

注:“+”表示溶血,“-”表示不溶血

2.3 结果

2.3.1 溶血性试验

由表3所示除第7管(蒸馏水对照)出现溶血外,4h内供试药物各管均未出现溶血或凝集反应。

2.3.2 过敏性试验 豚鼠于第1次腹腔注射更昔洛韦葡萄糖注射液后14d及21d每只静脉注射5%卵白蛋白生理盐水溶液1mL,均未出现竖毛、呼吸困难、喷嚏、干呕或咳嗽3声等现象,也未出现啰音、抽搐、虚脱或死亡等,与阴性对照组无差异。

阳性对照组动物于第1次给药后14d及21d每只静脉注射5%卵白蛋白生理盐水溶液1mL,6只豚鼠均在给药后5min内出现站立不稳、抽搐、倒地、呼吸困难等症状,分别在73~138s内死亡,详见表4。

表4 更昔洛韦葡萄糖注射液过敏反应试验结果

组别	动物数	反应级数	
		第14天	第21天
阴性对照组 ¹⁾	6	0	0
阳性对照组 ²⁾	6	4	4
更昔洛韦组	6	0	0

注:¹⁾5%葡萄糖注射液;²⁾5%卵白蛋白生理盐水溶液。

2.3.3 肉眼观察刺激性 滴注更昔洛韦葡萄糖注射液兔耳部位未出现明显的红肿、充血、坏死等刺激反应,与滴注5%葡萄糖注射液组的兔耳无明显差异。

2.3.4 病理学检查刺激性 5%葡萄糖注射液对照组:送检标本为兔耳组织,皮肤组织结构正常,表皮无增厚,皮下组织未见充血、水肿等形态学改变。耳缘静脉未见扩张,血管内皮细胞也未见增多及排列紊乱等改变,血管壁无增厚,管腔内无附壁血栓及炎性细胞浸润等改变。

更昔洛韦葡萄糖注射液给药组:镜检兔耳组织形态学同对照组比较,管壁未见附壁血栓,无组织变

(下转第251页)

完全氧化,不易为肝、脾、肺等网状内皮细胞所吞噬、沉积而危害免疫功能。

3 肠外营养液配制使用中的注意事项

为方便临床使用肠外营养液,一般多将葡萄糖、脂肪乳、氨基酸、电解质、微量元素、维生素等营养必需物质在无菌条件下混合装入三升袋,这样各种营养成分可同时均匀输入,有利于机体更好地代谢利用,并减少血栓性静脉炎的发生率。由于全营养液是由诸多药物组成,故混合技术比较复杂,混合顺序应特别注意。

3.1 混合顺序

3.1.1 微量元素和电解质分别加入氨基酸,磷酸盐制剂加入葡萄糖液内,要特别注意,钙剂和磷酸盐制剂应分别加入不同的溶液内稀释,以免发生沉淀反应。

3.1.2 将配制好的氨基酸液及配制好的葡萄糖液同时混入输液袋内,用肉眼检查三升输液袋内有无沉淀生成。

3.1.3 用维他利匹特(脂溶性维生素)稀释水乐维他(水溶性维生素)后再注入脂肪乳。

3.1.4 将配制好的脂肪乳剂再倒入三升袋。

3.2 配制和使用肠外营养液(三升袋)时应注意的事项

3.2.1 加入液体总量应等于或大于 1.5 升,混合液中葡萄糖的最终浓度为 0~23%,有利于混合液的稳定。有报道,当葡萄糖浓度高于 15% 时,在 4℃ 和室温贮存,24h 后脂肪乳的液滴明显大于 5 μ m。

3.2.2 混合液最好现配现用。聚氯乙烯(PVC)输液袋,应于 24h 内输完,最多不能超过 48h,而且应放置在 4℃ 冰箱保存。如果是聚乙烯醋酸酯(EVA)输液袋则可保存 7d。

3.2.3 配好的混合营养液输液袋上应注明床号、姓名和配制时间。

3.2.4 混合液中不要加入其他药物,除非已有资料

报道或验证过。胰岛素和抗菌药物的输入方法如下:

3.2.4.1 胰岛素 胰岛素在营养液中较稳定。如果病人血糖调节比较稳定,可按胰岛素与葡萄糖的比例将胰岛素加入营养液中与营养液同时输入,并要定时测定血糖。

3.2.4.2 抗菌药物 所有的抗菌药物都不能加在营养液中输入,以免被稀释和营养液输入时间过长而降低药效。可将抗菌药物加入 100 毫升液体中,串上输液管道后与输液袋管道的侧孔相连接或使用三通接头连接,把营养液管道的螺旋夹关闭,用 20mL 生理盐水冲洗营养液输入管道。再打开抗菌药物管道上的螺旋夹,输入抗菌药物,输入完毕后,撤去抗菌药物管道,再用 20mL 生理盐水冲洗营养液输入管道。打开营养液输入管道,继续输入营养液。

3.2.5 微量元素在全营养混合液(TNA)中的稳定性。常量元素铝在新生儿 TNA 中因可与去铁胺形成不可逆螯合而稳定,不会使铝沉积在组织中引起神经毒性等。铜能促进维生素 C 的氧化分解,降低维生素 B12 的活性。铁在含磷酸的输液中慢慢产生胶体铁沉淀。如用国产的氯化钾注射液,因其含着色剂磷酸核黄素,可遇锌析出结晶阻塞终端滤器的滤孔,所以对附加剂酸配值变化应予注意。TNA 复合物的最终稳定性将受 pH、组分浓度、电解质浓度和贮存及应用条件(温度、时间、光线)等多因素的影响,因此应注意其配值,现配现用 24h 内输完(PVC 袋)。

参考文献:

- [1] 曹伟新. 脂肪乳剂的特点和应用[J]. 腹部外科, 2000, 3(4): 206.
- [2] 翟青, 朱斌, 安国华, 等. 肠外营养制剂的应用现状及发展趋势[J]. 中国药房, 2005, 16(11): 862.

收稿日期: 2005-12-19

(上接第 208 页)

性或坏死等显著性刺激,无明显病理形态学改变。

3 结论

更昔洛韦葡萄糖注射液对家兔耳缘静脉无明显刺激作用,对家兔红细胞无明显体外溶血及致凝集作用,对豚鼠无致过敏作用。表明更昔洛韦葡萄糖注射液用于注射是安全可靠的。

参考文献:

- [1] 钱之玉. 药理学实验与指导[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 407~410.
- [2] 中国药典 2000 年版. 二部[S]. 附录, 2000: 112.
- [3] 卫生部药品审评中心. 新药审批办法及有关法规汇编(二). 1993.
- [4] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理学实验方法学[M]. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1991: 223~224.

收稿日期: 2005-12-16