

脑梗塞病人甘露醇输液反应实验研究

王文学 郭 辉¹ 潘巧娜¹ (徐州 221005 徐州市卫生局;¹ 徐州 221002 江苏徐州市第一人民医院)

摘要 目的:了解脑梗塞病人应用甘露醇发生输液反应时甘露醇注射液中细菌内毒素与病人血浆内皮素关系。方法:通过鲎试验和放射免疫分别分析了 2 批甘露醇注射液细菌内毒素与病人血浆内皮素。结果:甘露醇注射液细菌内毒素水平接近 0.5Eu/ml 患者发生输液反应,患者血浆内皮素水平升高至 $61.43 \pm 8.80 \text{ ng/ml}$ 。结论:降低应用的甘露醇注射液中细菌内毒素含量是减少脑梗塞病人发生输液反应的一个重要措施。

关键词 脑梗塞;甘露醇注射液;内毒素;输液反应

An experiment of infusion reaction of patients with the cerebral infarction to mannital injection

Wang Wenxue(Wang WX) ,Guo Hui(Guo H) ,Pan Qiaona(Pan QN) (The Distrcit Health Bureau of Xuzhou , Xuzhou 221002)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To study the relationship between endotoxin in mannital injection and endanthelin caused by infusion reaction in patients with the cerebral infarction . **METHOD:**Endotoxins levels in the mannital injection of two batches is analysed by the inhibition of limulus test and ET is analysed by RIA . **RESULTS:**The infusion reaction may be associated with high endotoxin level in mannital injection and the sensitivity of patients with the cerebral infarction to endotoxins . When the endotoxin level reaches to 0.5Eu/ ml and plasma ET increases to $61.43 \pm 8.80\text{ng/ ml}$,patients with the cerebral infarction will easily react to injection . **CONCLUSION:**Lowering the level of endotoxin in mannital injection is an important measure to control the infusion reaction of mannital injection .

KEY WORDS cerebral infarction ,mannital injection ,endotoxins ,infusion reaction

甘露醇注射液(Mannitol Injection ,MI) 常用于脑血管病人,具有脱水和降低颅内压作用。甘露醇注射液发生全身严重反应(过敏、发热、休克)占其发生药物不良反应的4.68%,而脑梗塞及脑出血病人的反应又分别占统计资料的21.94%和39.52%^[1]。有研究表明,甘露醇注射液中细菌内毒素偏高可引起脑血管病人的输液反应^[2]。1997年12月~1998年1月,我们在临床发现17例脑梗塞病人应用20%甘露醇注射液后发生输液反应,其中男12例,女5例,年龄58~72岁,平均年龄64岁。为了减少脑血管病人发生输液反应,我们抽取该批号甘露醇注射液进行细菌内毒素水平对照检测,并采用放射免疫分析方法检测了病人血浆内皮素含量,结果如下。

1 试 药

鲎试剂0.5,0.25,0.125和0.06Eu/ml(厦门鲎试剂厂,批号分别为:971220,971230,971226和971227);内毒素工作标准品10Eu/amp(中国药品生物制品检定所,批号:1402-9702);20%甘露醇注射液(本院制剂室,批号:9709061);对照用20%甘露醇注射液(中美合资天洋药业有限公司,批号:971201);125-I-ET(内皮素)放免药盒(北京解放军东亚免疫技术研究所,批号:980224)。

2 方法与结果

2.1 内毒素检测 按《中国药典》1995年版附录XI E项下要求进行,结果见表1。由表1可见,对照组20%甘露醇注射液细菌内毒素检测在0.06,0.125,0.250和0.5Eu/ml全部阴性,检品组在0.5Eu/ml时仅有4例阴性,其余13例出现凝胶反应,与对照组比较有显著差异(χ^2 检验, $P<0.05$)。

表 1 细菌内毒素含量检测结果

组别	样本数	内毒素含量/ Eu·ml ⁻¹							
		0.5	例	0.25	例	0.125	例	0.06	例
阴性组		-		-		-		-	
阳性组		+		+		+		+	
对照组	17	-	17	-	17	-	17	-	17
检品组	17	-	4*	+	17	+	17	+	17

注:与对照组比较,* $P<0.05$ (χ^2 检验)

2.2 125-I-ET 检测 取上述病人静脉血2ml,置于10%EDTA-1Na 30 μ l和抑肽酶40 μ l的试管中,混匀,3000r/min离心,分离血浆;同时选取10名健康献血员血浆按上法操作,血浆标本-80℃冰箱保存备测。结果见表2。由表2可见,脑梗塞组病人输液反应时血浆内皮素含量明显高于健康对照组,并且两组之间内皮素含量有显著性差异(t 检验, $P<0.05$)。

表 2 血浆内皮素(ET)放免分析结果

组 别	样本数	ET/ ng·ml ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$	P 值
对照组	10	38.22 ± 4.47	
梗塞组	17	61.43 ± 8.80	<0.05

3 讨 论

3.1 检品中同一批号不同瓶装内毒素水平并不完全相同,这可能与原料产品来源及生产工艺不稳定或容器处理不均一因素有关。检查还发现对照品晶型为针状,雪白透明,而检品晶型呈粗大柱状,洁白度及透明度均较差。另外,20%甘露醇注射液为过饱和溶液,生产时粘度大,过滤速度慢,这些也可能是引起内毒素含量偏高的主要原因。

3.2 临床应用甘露醇注射液发生输液反应常引起护理部与药剂科之间争议,其焦点集中在药品质量与护

理操作等方面,双方各持己见,一直未能从根本上解决上述病人输液反应问题。1995年版中国药典热原检测规定20%甘露醇注射液注射剂量为10ml/kg,根据内毒素工作标准品对正常人致热值5Eu/ml,因此,该产品内毒素限量为0.5Eu/ml。

3.3 17例患者发生输液反应时甘露醇注射液细菌内毒素水平都接近0.5Eu/ml,出现热原反应时其血浆内皮素水平明显升高($P < 0.05$)。内皮素大量释放,可增加内毒素发生感染性休克的可能性^[3]。对年龄偏大、体质较弱的脑梗塞病人,因缺血、缺氧使病变组织与血管对细菌内毒素耐受性相对较差,引起血管及神经症状。因此,甘露醇注射液细菌内毒素含量偏高以及病人对其敏感是脑梗塞病人发生输液反应的主要原因。

建议临床应用甘露醇注射液应当比较产品晶型及其内毒素水平,若控制内毒素水平在0.25Eu/ml,对于减少输液反应具有重要的临床意义。

参考文献

- 1 李莉.620例甘露醇药物不良反应的文献计量学分析.药物流行病学杂志,1997,6(3):153.
- 2 侯庆源,孙历生,赵炜.对一批散在输液的反应的甘露醇注射液内毒素定量分析考察.现代应用药学,1997,14(3):37.
- 3 Zin I, Fleminger G, Djaldetti R, *et al*. Increased plasma endanthelin I in acute ischemic stroke. Stroke, 1992, 23(7): 1014.

收稿日期:1999-02-04