

- 529-534.
- [7] YANG H J, YU J, WANG Y, et al. Prospect and overview of the TCM treatment on anterior ischemic optic neuropathy [J]. J Tradit Chin Ophthalmol(中国中医眼科志), 2011, 21(3): 184-186.
- [8] HAYREH S S, ZIMMERMAN M B. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome [J]. Ophthalmology, 2008, 115(2): 298-305.
- [9] DI Y, WANG Z, ZHOU X D. The analysis of pattern-reversal visual evoked potential with anterior ischemic optic neuritis [J]. Chin J Clin Med(中国临床医学), 2009, 16(5): 800-801.
- [10] ZHANG M L, CHANG Y Y, YANG Z R, et al. The change of the pattern visual evoked potential of anterior ischemic optic neuropathy [J]. Chin J Ocul Fundus Dis(中华眼底病杂志), 2003, 19(3): 184.
- [11] JING H, GUANG W, CUI Y Z, et al. Clinical profiles and analysis on nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. Int Eye Sci(国际眼科杂志), 2013, 13(8): 1657-1658.
- [12] RUN S, LÜ P L. Recent clinical research advances in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropath [J]. Rec Adv Ophthalmol(眼科新进展), 2010, 30(11): 1092-1096.

收稿日期: 2013-06-18

PVC 材质一次性输注泵在常用局麻药应用中的安全性研究

耿红¹, 章梅华², 钟海平³ (1.浙江省医疗器械研究所, 杭州 310009; 2.浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310009; 3.浙江特殊教育职业学院, 杭州 310023)

摘要: 目的 考察一次性使用输注泵与常用局麻药的相容性, 评定其在临床常用局麻药物使用中的安全性。方法 3 种常用局麻药分别与 2 种液体(生理盐水及乳酸林格氏液)按临床使用浓度配伍, 在不同时间点分别采用 LC-MS/MS 法、光阻法、高效液相色谱法测定邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯(DEHP)含量、不溶性微粒和药物浓度。结果 DEHP 含量低于 LC-MS/MS 测定方法定量下限(0.072 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 更低于考核标准静脉晶体溶液输注成年人(70 kg)DEHP 剂量上界估算值(0.005 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$); 48 h 内各实验药物在一次性使用输注泵中药物含量相对 0 h 均 >96.0%, 受试输注泵与各种药物在 48 h 内未见明显吸附; 输注泵中溶液稳定, 0 h 每 1 mL 粒子直径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 粒子数($n=30$)(35.13 \pm 14.4)粒; 每 1 mL 粒子直径 $\geq 25 \mu\text{m}$ 粒子数($n=30$)(0.61 \pm 0.49)粒, 符合中国药典 2010 版标准。结论 研究表明本一次性使用输注泵应用于 3 种常用局麻药物较为稳定, 其 DEHP 溶出、不溶性微粒及药物吸附性等方面符合安全使用要求。

关键词: 一次性使用输注泵; 局麻药物; 邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯; 不溶性微粒; 药物吸附性; 高效液相色谱-质谱法
中图分类号: R955 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)05-0589-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.020

Safety Assessment of Disposable Infusion Pump Made up of PVC Used for Anesthesia Drugs

GENG Hong¹, ZHANG Meihua², ZHONG Haiping³ (1.Zhejiang Institute of Medical Device, Hangzhou 310009, China; 2.The First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College, Hangzhou 310009, China; 3.Special Education of Zhejiang College, Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the compatibility of the disposable infusion pump with the local anesthesia drugs and provide reference for its safety. **METHODS** DEHP, insoluble particle and drug concentration at different time when three anesthesia drugs(bupivacaine hydrochloride injection/ropivacaine mesylate injection/tramadol hydrochloride injection) dissolves in NS and lactated ringer's solution were tested by LC-MS/MS, light obscuration particle count test, HPLC. **RESULTS** The dissolving amount of DEHP was lower than the quantitation limit of LC-MS/MS and also far beyond assessment standard intravenous infusion of adults. The drug content in the disposable infusion pump was greater than 96.0% at 48 h compared with 0 h. All kinds of drugs had no obvious adsorption within 48 h. For the insoluble particle, diameter greater than 10 micron was 35.13 \pm 14.4 within 1 mL solution; diameter greater than 25 micron was 0.61 \pm 0.49 within 1mL solution. **CONCLUSION** It is safety for disposable infusion pump used in clinical with anesthesia drugs.

KEY WORDS: the disposable infusion pump; local anesthesia drugs; di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP); insoluble particle; drug adsorption; LC-MS/MS

PVC 材质输液袋和输液器目前被广泛使用, 美国 FDA 对 PVC 医疗器械中邻苯二甲酸二-(2-乙

基己基)酯[di(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP]的安全性评价认为^[1], 用其输注生理盐水、葡萄糖溶液、

复方氯化钠溶液时,按液体 $2\text{ L}\cdot\text{d}^{-1}$ 计算,成人(体质量 70 kg)摄入 DEHP 的量为 $0.005\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,耐受摄入量(tolerable intake, TI)与摄入量的比值为 120,新生儿(体质量 4 kg)摄入 DEHP 的量为 $0.03\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,TI 与摄入量的比值为 20。成人及新生儿在输注一般溶液时,摄入 DEHP 的量很小,危害不明显。但有报道在输注一些含有助溶剂的药品如紫杉醇时,溶出进入人体的 DEHP 就不能忽略不计,动物实验研究表明,超过一定量的 DEHP 具有广泛不良反应,较典型地表现在肝脏和睾丸毒性上^[2-3]。

目前,临床中一次性输注泵替代传统的间断肌注或静推麻醉性镇痛药广为使用,也是行之有效的给药方法之一,但由于一次性输注泵储液药囊的材质多样,使用过程中是否存在 DEHP 溶出,对某些常用的镇痛药的吸附作用如何,是否会产生产过多的不溶性微粒等不是很明确,这些因素如果明显,在一定意义上会影响镇痛药物的效果,造成药效学异常或对人体的安全性存在威胁。为此本实验对 PVC 材质的一次性输注泵应用于临床 3 种常用局麻药时,溶液中的 DEHP 溶出、不溶性微粒及药物吸附性等进行了检测研究。

1 材料

1.1 仪器

AG204 电子天平(瑞士 Mettler Toledo); Sorvall Legend RT 低温离心机(美国赛默飞); GWJ-5 微粒检测仪(天大天发科技有限公司); LC-MS/MS 系统: Shimadzu LC System(DGU-20A3 脱气机, LC-20AD 二元泵, CTO-20AC 柱温箱, SIL-20ACHT 自动进样器,日本 SHIMADZU 公司); API4000 三重四极杆质谱仪[美国应用生物系统(AB)公司]; Agilent 1100 液相色谱(美国 Agilent 公司)。

1.2 待测输注泵及局麻药物

一次性使用输注泵: 平湖乙儿山医疗器械有限公司, CBI+PCA 型, 标称容量: 100 mL , $2.0\times 0.5\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$, PVC 材质, 批号: 20090830。

局麻药物: 盐酸布比卡因[上海禾丰制药有限公司, 规格: $5\text{ mL}\cdot(25\text{ mg})^{-1}$]; 甲磺酸罗哌卡因注射液[阿斯利康公司, 规格: $75\text{ mg}\cdot(10\text{ mL})^{-1}$]; 盐酸曲马多注射液[德国格兰素有限公司, 规格: $100\text{ mg}\cdot(2\text{ mL})^{-1}$]。

1.3 试剂

DEHP 对照品(德国 Dr. Ehrenstorfer, GMBH 公司, 纯度: 98.5%); 甲磺酸罗哌卡因对照品(中

国药品生物制品检定所, 供含量测定用); 盐酸布比卡因对照品(中国药品生物制品检定所, 纯度: 98.5%~101%); 曲马多对照品(Griinenthal GmbH D-52220 Stolberg 公司, 批号: 5d741)。甲醇(德国 Merck 公司, 色谱纯); 乙腈(德国 Merck 公司, 色谱纯); 甲酸(美国 Fluka 公司, 质谱纯)。

1.4 统计方法

采用 SPSS 16.0 软件分析, 计量资料符合正态分布时采用参数方法, 不符合正态分布时用非参数方法; 计量资料采用 t 检验。

2 方法

2.1 药液配制

盐酸布比卡因注射液/甲磺酸罗哌卡因注射液/盐酸曲马多注射液分别与 0.9%氯化钠注射液、乳酸钠林格注射液进行配伍, 调配成临床常规使用浓度共 100 mL , 用注射器注入实验输注泵储液囊内, 每种介质平行配制 5 份并编号待测。

2.2 不溶性微粒检测

利用 GWJ-5 微粒检测仪, 参照中国药典 2010 年版二部附录 IXC(第一法光阻法)。判定标准为粒子直径 $\geq 10\text{ }\mu\text{m}$ 粒子数, 每 1 mL 不超过 25 粒, 粒子直径 $\geq 25\text{ }\mu\text{m}$ 粒子数, 每 1 mL 不超过 3 粒; 操作按中国药品检验标准操作规范 2010 年版之不溶性微粒检查标准操作程序。根据微粒测定仪器处理器打印出相应的数据, 计算出供试品中每 1 mL 中所含 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上及 $25\text{ }\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数。

2.3 药物含量测定

应用高效液相色谱法测定各时间点药物浓度值, 并与其起始浓度值做百分比。色谱条件: 色谱柱: Symmetry C_{18} ($4.6\text{ mm}\times 250\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$)。流动相: 磷酸二氢钠缓冲液($25\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, pH 4.0)和甲醇。梯度洗脱(0~6 min, 甲醇 40%→60%; 6~7.5 min, 甲醇 60%; 7.5~8 min, 甲醇 60%→40%), 流速为 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 柱温为室温, 进样量 $2\text{ }\mu\text{L}$ 。

2.4 DEHP 溶出检测

参考文献相关报道^[4], 采用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)方法。检测条件: 流动相: 甲醇-含 0.05%甲酸水溶液(95:5); 流速: $0.6\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 柱后 6:4 分流, 60%导入质谱; 色谱柱: Agilent SB- C_{18} ($4.6\text{ mm}\times 100\text{ mm}$, $1.8\text{ }\mu\text{m}$); 柱温箱温度: $40\text{ }^\circ\text{C}$; 进样室温度: $4\text{ }^\circ\text{C}$, 避光; 进样量: $2\text{ }\mu\text{L}$ 。采用大气压电喷雾离子源(ESI), 多重反应选择离子监测(MRM)正离子模式。碰撞气: 6 psi, 气帘气: 10 psi, 离子喷雾电压: 5 500 V; 干燥气温度:

300 °C; 离子源气体 1:50 psi, 离子源气体 2:40 psi; DEHP 母离子及子离子为 m/z 413.3→301.4(离子去簇电压(DP): 120 V, 碰撞能: 43 V, 碰撞室出口电压: 18 V; 内标黄体酮母离子及子离子 m/z 325.4→97.2; 离子去簇电压: 110 V, 碰撞能: 60 V, 碰撞室出口电压: 12 V。

2.4.1 溶液配制 对照品储备液配制: 精密称取 DEHP 对照品 36.2 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 混匀得 $3.62 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度的对照品储备液。

内标溶液配制: 精密称取黄体酮对照品 2.5 mg, 置 5 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 混匀; 取该溶液 200 μL , 置 100 mL 的量瓶中, 加 90% 甲醇稀释至刻度, 混匀即得 $1.00 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的内标溶液。

2.4.2 样本的处理 取实验样本溶液 1 mL 置 1.5 mL 离心管中, 加入内标溶液($1.00 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 10 μL , 400 μL 甲基叔丁基醚, 振荡 30 s, 4 °C, 13 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 1 min, 将上清液转移至进样瓶, 2 μL 进样分析。

2.4.3 测定方法的确定

2.4.3.1 方法特异性 对空白溶液、空白溶液加 DEHP/内标和注射泵放置 30 min 后溶液的色谱图对比, 如果空白溶液的内源性物质不干扰 DEHP 和内标的测定, 则说明该法获得的色谱图具有高度的专属性。

2.4.3.2 溶液 DEHP 标准曲线制备及回归方程的确定 精密移取 $3.62 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度的 DEHP 对照品储备液适量, 加甲醇溶剂稀释成含 DEHP 0.724, 2.896, 3.62, 10.86, 28.96, 724 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液, 分别精密量取 100 μL , 加入空白氯化钠注射液或空白乳酸钠林格溶液 900 μL , 混旋 30 s, 配制成 DEHP 浓度分别为 0.072, 0.29, 0.36, 1.09, 2.90, 7.24 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品标准曲线溶液样品。照标准曲线溶液样品制备方法, 配置低($1.09 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中($7.24 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、高($36.20 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 种不同浓度的 DEHP 标准液, 并制备成低($0.11 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中($0.72 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、高($3.62 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 种不同浓度的质控样品。分别以 DEHP 的子离子质谱峰面积与内标子离子质谱峰面积的比值(Y)对样品浓度(X)进行线性回归, 得工作方程。DEHP 浓度在 $0.072\sim 7.24 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内, 采用加权($1/x$)最小二乘法进行线性回归, 其标准曲线回归方程: $Y=(0.0022 \pm 0.00037)X+(0.24 \pm 0.035)(n=3)$, 线性相关系数

$r=0.9982$ 。

2.4.3.3 绝对回收率实验 精密移取 $3.62 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度的 DEHP 对照品储备液适量, 并加甲醇溶剂稀释, 使其最终浓度分别为 0.11, 0.72, $3.62 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 由进样所得峰面积与用空白氯化钠注射液制备的质控样本所测定的比值计算绝对回收率。

2.4.3.4 精密度实验 按标准曲线配制法制备 DEHP 含最低定量限(lower limit of quantification, LLOQ)($0.072 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、低($0.11 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中($0.72 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和高($3.62 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)4 种不同浓度的对照品样本各 5 份, 测定 DEHP。

2.4.3.5 不同溶媒配制的质控样品准确度考察 按标准曲线样品配制法, 分别以氯化钠注射液和乳酸钠林格注射液制备含 DEHP 的低($0.11 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中($0.72 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和高($3.62 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 种不同浓度的对照品溶液样本各 2 份进行相对标准偏差(RSD)的测定。

2.4.3.6 稳定性实验 取干净离心管数支, 按标准曲线配制方法制备含 DEHP 低($0.11 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、中($0.72 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和高($3.62 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)3 种不同浓度的质控样本各 3 份, 于室温下放置 24 h 后提取分析测定 RSD, 以明确样品放置的稳定性。

3 结果

3.1 不溶性微粒

3 种药物分别于 2 种溶媒中在各观察点(0, 24, 48 h)10 μm 、25 μm 不溶性微粒结果见表 1。

相比较 0 h 每 1 mL 粒子直径 $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 粒子数 35.13 ± 14.4 及直径 $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$ 粒子数 0.61 ± 0.49 , 24, 48 h 溶液中不溶性微粒均符合中国药典 2010 年版二部标准, 即粒子直径 $\geq 10 \text{ }\mu\text{m}$ 粒子数 < 25 , 直径 $\geq 25 \text{ }\mu\text{m}$ 粒子数 < 3 , 表明置于输注泵中溶液稳定。

3.2 药物含量

3 种药物各自溶于 2 种溶媒放置 0, 1.0, 2.0, 5.0, 12.0, 24.0, 36.0, 48.0 h, 在各时间点相对于 0 h 的药物含量显示, 盐酸布比卡因(0.9% NaCl 溶液、乳酸林格注射液)、甲磺酸罗哌卡因(0.9% NaCl 溶液、乳酸林格注射液)、盐酸曲马多(0.9% NaCl 溶液、乳酸林格注射液)48 h 内各个检测时间点药物含量相对 0 h 时均 $> 96.0\%$, 药物被吸附较少, 结果见表 2。

3.3 DEHP 溶出

3.3.1 质谱扫描 多反应检测扫描(multi reaction monitoring, MRM)。DEHP 和内标黄体酮的一级、二级全扫描质谱图见图 1。

表 1 3 种药物溶于 2 种溶媒在各时间点不溶性微粒测定结果

Tab 1 Insoluble particles at various time for 3 drugs dissolved in 2 solvents

药物	不溶性微粒数/粒·mL ⁻¹					
	0 h		24 h		48 h	
	10 μm	25 μm	10 μm	25 μm	10 μm	25 μm
盐酸布比卡因(0.9%氯化钠注射液)	32.96±9.83	1.20±0.50	16.82±11.48	1.70±2.00	24.88±12.7	0.98±1.14
盐酸布比卡因(乳酸林格注射液)	25.38±12.23	0.50±0.29	23.88±10.37	1.28±1.31	13.20±9.57	0.58±0.69
甲磺酸罗哌卡因(0.9%氯化钠注射液)	33.42±18.03	0.28±0.13	4.36±1.94	0.14±0.22	5.56±2.40	0.30±0.35
甲磺酸罗哌卡因(乳酸林格注射液)	37.88±9.17	0.34±0.21	8.80±5.11	1.04±1.00	4.82±0.73	0.04±0.05
盐酸曲马多(0.9%氯化钠注射液)	42.10±21.10	0.72±0.53	15.08±13.03	0.52±0.67	25.26±25.48	0.80±1.10
盐酸曲马多(乳酸林格注射液)	39.02±13.55	0.64±0.57	16.54±6.94	0.28±0.18	3.76±1.50	0.04±0.05

表 2 3 种药物溶于 2 种溶媒在各时间点药物含量

Tab 2 Contents of 3 drugs dissolved in 2 solvents at various time

时间/h	药物含量					
	盐酸布比卡因		甲磺酸罗哌卡因		盐酸曲马多	
	氯化钠注射液	乳酸钠林格液	氯化钠注射液	乳酸钠林格液	氯化钠注射液	乳酸钠林格液
0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
1	100.41±0.81	99.95±4.30	99.58±0.82	100.19±1.65	100.39±1.57	100.53±2.87
2	99.83±1.24	100.44±4.01	99.68±0.94	99.04±1.58	100.12±2.33	99.55±2.52
5	100.09±1.01	98.38±6.07	100.28±1.48	100.00±2.61	99.89±2.59	99.36±2.08
12	100.33±1.71	96.86±5.86	100.27±1.64	98.17±1.65	100.64±2.46	98.67±2.30
24	102.59±1.77	98.61±3.68	101.43±0.65	102.84±2.04	100.04±1.23	98.72±2.20
36	102.63±1.51	98.84±3.30	103.11±2.03	104.59±7.31	100.69±1.31	98.33±2.97
48	101.42±1.15	97.61±3.52	101.23±0.61	101.60±3.86	99.77±1.03	97.19±3.09

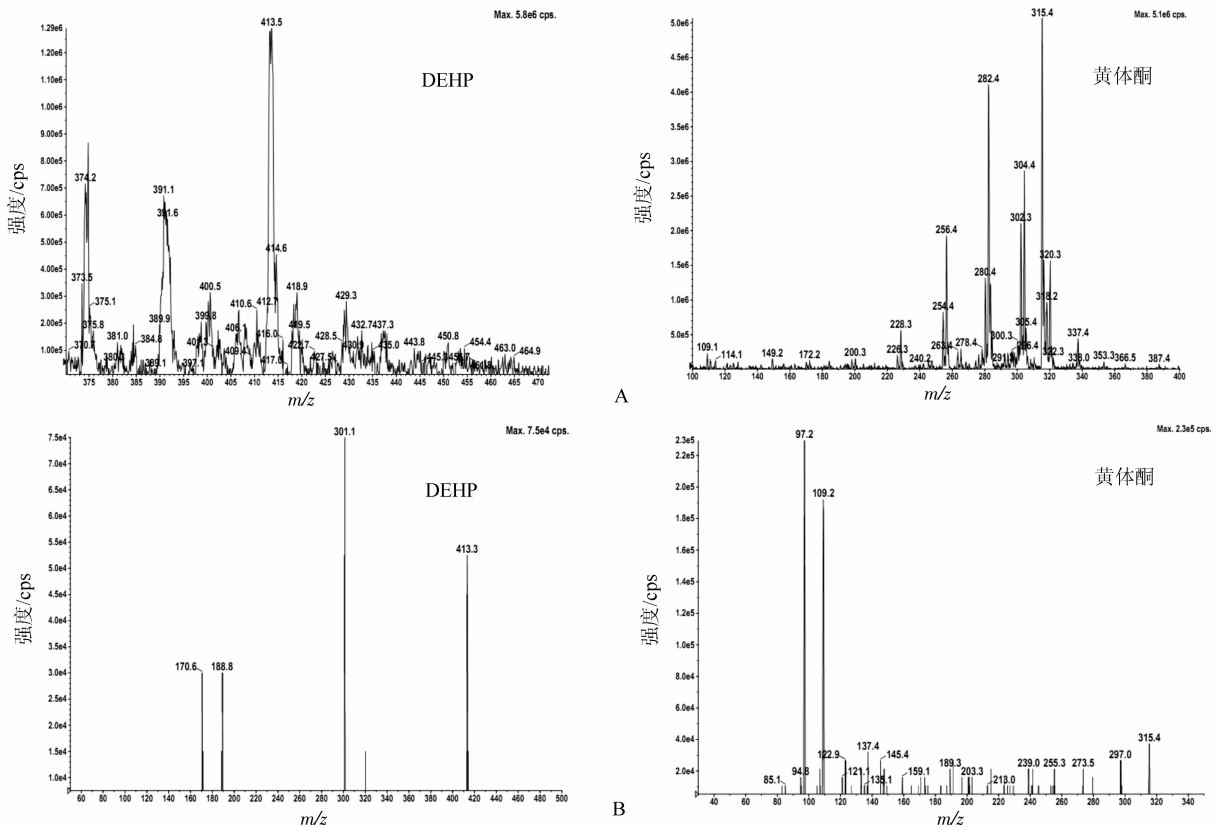


图 1 DEHP 和内标黄体酮的全扫描质谱图

A—一级全扫描质谱图；B—二级全扫描质谱图

Fig 1 Full scan Mass spectrogram for DEHP and internal standard progesterone

A—full scan MS spectrogram；B—full scan MS² spectrogram

3.3.2 方法特异性 溶液中 DEHP 及内标黄体酮的 MRM 色谱图显示,空白溶液的内源性物质不干

扰 DEHP 和内标的测定,该法获得的色谱图具有高度的专属性,结果见图 2。

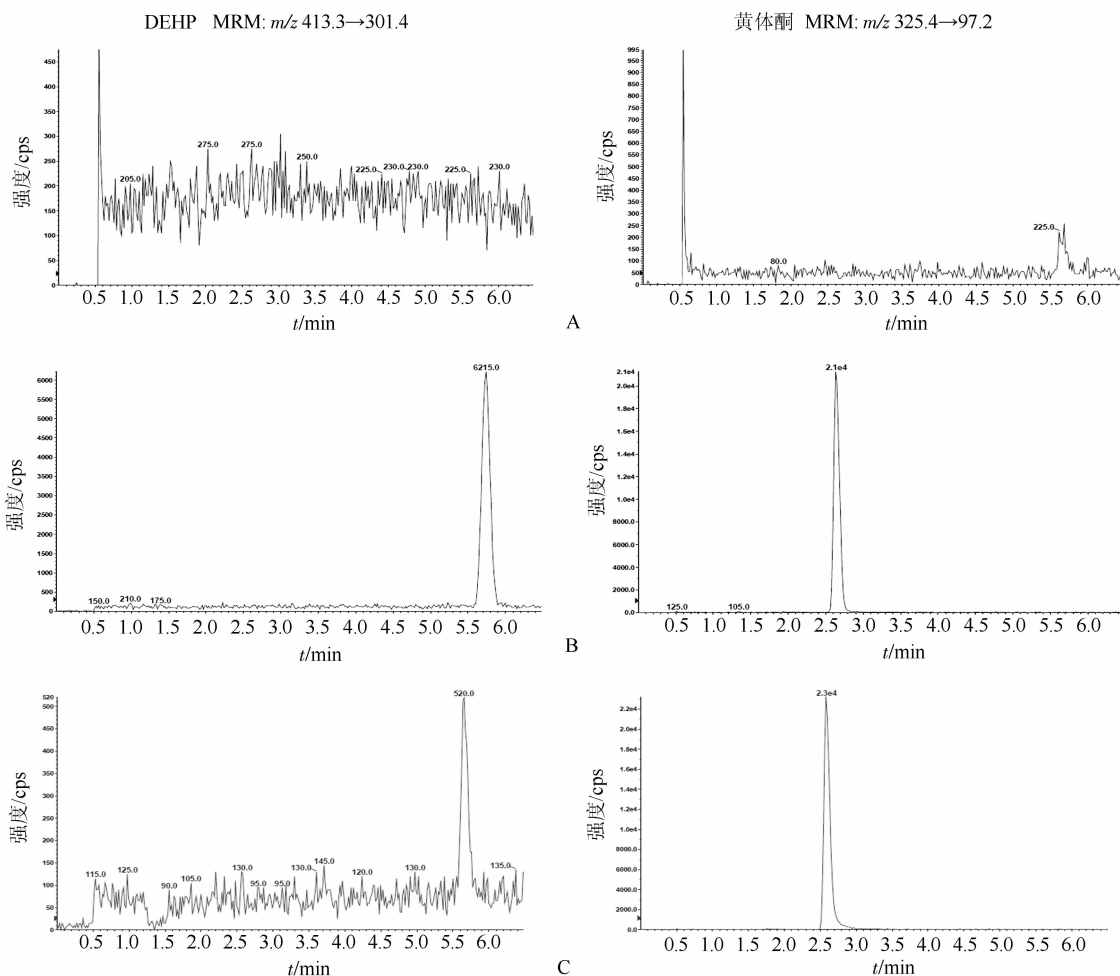


图 2 DEHP 及内标黄体酮的 MRM 色谱图

A-空白溶液; B-空白溶液加 DEHP(0.072 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和内标(1.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); C-注射泵放置 5 h 后的溶液样本

Fig 2 MRM chromatogram for DEHP and internal standard progesterone

A-blank solution; B-blank solution that added DEHP(0.072 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) and internal standard(1.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); C-the solution which put in injection pump 5 h

3.3.3 绝对回收率 DEHP 低、中、高 3 种浓度以及内标的绝对回收率平均值分别为 142.69%, 141.82%, 140.07%和 104.96%。

3.3.4 精密度实验 LLOQ、低、中、高 4 种浓度的日内精密度 RSD 分别为 4.44%, 5.01%, 4.49%和 6.92%。

3.3.5 不同溶媒配制的质控样品准确度 结果显示以氯化钠注射液和乳酸钠林格注射液 2 种溶媒配制的 DEHP 的低、中、高 3 种浓度的 RSD 分别为 5.38%、3.51%、2.50%。表明在 2 种不同的溶媒中测试精密度都<6%,因此在测试中可以以一种溶媒(空白氯化钠注射液)来配制标准曲线和质控样本替代考察。

3.3.6 DEHP 溶出量 分别在 0, 1, 2, 5, 12,

24, 36, 48 h 各个时间点取样, LC-MS/MS 测定结果,所有实验组 DEHP 量低于 LC-MS/MS 测定方法定量下限(0.072 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

4 讨论

DEHP 作为一种增塑剂被广泛应用于 PVC 产品中,而医疗器械产品应用 PVC 材料也非常普遍,这些高分子材料对药物存在有不稳定性,呈脂溶性的 DEHP 不以共价键结合于 PVC 分子上,易从塑料中溶出,其溶出剂量及溶出后对人体的影响是近年来不断研究的对象,而溶出量取决于温度、输注液体的脂溶性内容物及与 PVC 材料塑料接触的持续时间等。

现有研究表明,DEHP 的急性毒性轻微^[5],标准实验动物通过多种途径(如经口或经局部注射)

接受此化合物的半数致死量范围为 14~50 g·kg⁻¹，而静脉注射的半数致死量为 200 mg·kg⁻¹。通常情况下，部分 DEHP 会在 24 h 内经由尿液或粪便排出体外，而 DEHP 的主要代谢产物邻苯二甲酸单乙基己酯(MEHP)则会在人体组织中长期蓄积，生物蓄积时间可长达 6 个月。DEHP 的慢性毒性主要表现在对生殖系统、血液系统的影响以及肝脏毒性。报道显示，DEHP 对雄性生殖系统的影响主要表现为睾丸毒性，可致睾丸萎缩、隐睾症、睾酮降低、生殖细胞丧失、曲细精管变性、生殖道畸形等^[6-9]。另外，医疗途径中 DEHP 风险等级，还取决于摄入量(病程种类、频率和周期)和个体敏感性。

输注器对药物的吸附作用也是不可忽视的问题之一。一般吸附分为可逆性吸附和不可逆性吸附，在液体输入初期，输液管壁表面处于空白状态，结构配位易发生，吸附作用较强，随着输液管壁表面吸附的药物分子不断增多，结构配位空间减少，药物发生不可逆性吸附的部分吸附速度减慢，此时解吸附较易发生。Jennifer^[10]采用 PVC 输液管和非 PVC 输液管对氯硝西洋、氯硝西洋与吗啡的混合溶液进行吸附试验，并以生理盐水作为对照。结果发现，氯硝西洋在 PVC 输液器中的损失达 50%，而 2 种溶液在非 PVC 管中几乎不发生吸附。张恩娟等^[11]研究显示 PVC 输液器对硝酸甘油等药物存在明显吸附作用，国内外还有不少类似报道^[12-13]。器械对药物吸附，一方面是物理作用，另一方面会产生化学反应，它们都可使输出的药液浓度降低，从而直接影响所使用药物的有效性，而影响吸附作用的主要物理化学因素是药物的解离度和脂溶性。

从本次检测来看，所使用的一次性输注泵在 3 种常用局麻药物与 2 种溶媒配伍应用时，其 DEHP 溶出量均在定量下限(0.072 μg·mL⁻¹)以内，药物在输注泵中的吸附也很少，48 h 药物浓度相比较初始浓度均>96.0%，不至影响药物使用效果。但目前临床所使用的 PVC 材质医疗器械种类较杂，不同企业产品由于原料来源、配方以及加工工艺的不同，其 DEHP 的溶出、溶液的稳定性及溶液中不溶性微粒会有所不同，而高分子材料与某些药物的相互作用是一个复杂的过程，其机制至今尚

不是十分清楚，因此尚需要进一步通过研究来明确其临床使用的安全性。

REFERENCES

- [1] FDA Report Center for Devices and Radiological US Health, Food and Drug Administration. Safety Assessment of di(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) Re-leased from PVC Medical Devices [S]. 2001.
- [2] ZHANG H C, CHEN C D, BAO X Z, et al. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on the prostaglandin E-2 levels and cyclooxygenase-2 mRNA expression of testicular tissue in adult rats [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2011, 16(1): 38-41.
- [3] YU L Y, WANG M X, QIN L Y, et al. Effect of di(2-ethylhexyl)phthalate on main organ and reproductive function of male mice [J]. J Xinxiang Med Coll(新乡医学院学报), 2008, 25(5): 505-507.
- [4] XIN F X, ZHU D F, MA C, et al. Dissolving out amount of dehp in pvc infusion bags for intravenous nutrition and their risk assessment [J]. China Med Dev Inf(中国医疗器械信息), 2012, 18(9): 18-23.
- [5] LATINI G. Potential hazards of exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in babies a review [J]. Biol Neonate, 2000, 78(4): 269-276.
- [6] YANG G, CHEN L, ZHANG Y, et al. Expression of mouse membrane-associated prostaglandin E2syn-thase-2(mPGES-2) along the urogenital tract [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1761(12): 1459-1468.
- [7] SOBARZO C M, LUSTIG L, PONZIO R, et al. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on gap and tight junction protein expression in the testis of prepubertal rats [J]. Microsc Res Tech, 2009, 72(11): 868-877.
- [8] CHAUVIGNE F, MENUET A, LESNE L, et al. Time-and dose-related effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis *in vitro* [J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(4): 515-721.
- [9] ZHANG H C, CHEN C D, BAO X Z, et al. Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on the prostaglandin E-2 levels and cyclooxygenase-2 mRNA expression of testicular tissue in adult rats [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2011, 16(1): 38-41.
- [10] JENNIFER J. Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion [J] J Pain Symptom Manage, 2006, 31(6): 563-567.
- [11] ZHANG E J, CHEN L, HUANG L Q. Study on the absorbability of PVC and TPE infusion sets to three drugs [J]. Chin J Pharmacy(中国药房), 2007, 18(7): 508-510.
- [12] SCHNEIDER J J, GOOD P, RAVENSCROFT P J. Effect of tubing on loss of clonazepam administered by continuous subcutaneous infusion [J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 31(6): 563-367.
- [13] HE J S, XIE R X. To detect the contents of paclitaxel injection by HPLC [J]. Fujian Med J(福建医药杂志), 2004, 26(5): 170-171.

收稿日期: 2013-06-21