

· 经验交流 ·

执行中国药典(1985年版) 兔温法检查热原的体会

浙江省药品检验所 佟书莲

兔温法检查热原, 药典已收载多年^[1], 然而, 从药厂、医院热原检查记录和操作中, 发现有些因素被忽视, 影响了检查结果的准确性, 现就有关问题进行分析, 供同行在执行中国药典(1985年版)有关规定时参考。

1. 实验兔品种的影响

取从农村收购的杂种兔103只, 本所自繁大耳白兔91只, 在同一环境中饲养一年, 喂饲本所自制同批颗粒料, 并在同一条件下进行新兔挑选试验, 结果两种兔的中选率不同, 分别为53.90%、76.08%, 经统计学处理两者差异有显著意义($P < 0.05$)。

2. 饲料配方的影响

饲喂不同饲料配方的实验兔, 在新兔挑选测试中的中选率有显著差别。统计我所82、84年喂饲湿豆渣混合料加新鲜青菜, 新兔中选率为51.00%, 而85年改喂本所自制颗粒料则新兔中选率为66.86%。两者差异有非常显著意义($P < 0.01$)与文献报道一致^[2, 2, 4]。

饲喂不同饲料配方还可影响某些药液引起供试兔中毒的死亡率。如85年某厂对盐酸洁霉素原料药进行热原检查时, 供试兔在实验后12~72小时发生死亡; 我所抽验同批产品实验后, 死亡率比药厂低, 死亡发生时间比药厂长5~12天。分析原因认为与兔饲料有关。例如同批产品分别用饲喂湿豆渣混合料加新鲜青菜和颗粒料的兔做热原检查, 结果前者死亡率高达90.00—99.00%, 而后者仅为20.00~50.00%。

3. 室温的影响

将同批实验兔20只, 先置于室温17~19℃, 后置于20~22℃实验室中, 测其正常体温, 各兔在两种室温中测得的结果均有差别, 平均相差 0.32 ± 0.21 ℃, 最大相差0.65~0.70℃。经统计学处理, 两者有非常显著差异($P < 0.01$)。

将同批实验兔17只, 先后在实验室(室温19.15~21.0℃)与饲养室(室温9.0~10.5℃)的温差为10℃及实验室(室温21.0~23.0℃)与饲养室(室温20.0~22.0℃)的温中为1℃的情况下进行热原检查实验, 兔差选率分别为41.20%与82.40%。经统计学处理, 两者差别有非常显著意义($P < 0.01$)。

4. 肛温计的正确使用

肛温计各次插入兔肛内深度不同会影响测定结果。我们曾用丹麦产TE3-S热原测温仪的温度探头, 插入20只兔肛内, 深度分别为1、2、3、4、5、6、7cm处, 插入1cm处体温最低为36.0~37.0℃, 随着插入深度增加而体温不断升高, 7cm处体温最高, 均在39.0℃以上。现将相邻两点温差列表如下:

表1 肛内相邻两点间温差表

| 深度(cm) | 2-1 | 3-2 | 4-3 | 5-4 | 6-5 | 7-6 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 温 差 | 1.29 | 0.77 | 0.53 | 0.26 | 0.15 | 0.05 |
| | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| ($x \pm SD, ^\circ C$) | 0.41 | 0.25 | 0.22 | 0.15 | 0.08 | 0.05 |

从表1可见, 肛内由浅到深的温度梯度情况。为防止因插入深度不同测得体温也各

异, 可将选用的肛温计从水银球底部向上6cm处做个标记, 每次插到标记为止。

5. 家兔正常体温的变异

实验结果还受兔体温自然变化规律的影响, 作者统计多次试验中, 因检品少或不够

再分一组而多余下来的中选兔, 累积100只, 它们虽未给药但仍与给药供试兔一起于给药后测量3次体温, 将其体温变化最大值与发生时间列入表2(用RY-02型微机热原测温仪)。

表2 实验时间内未给药兔体温自然变化情况

| 时 间 (时) | 温度变化最大值(℃) | | | | | | | | | | | | | 兔总数 (只) |
|-------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|------------|
| | -0.6 -1.0 | -0.4 -0.59 | -0.3 -0.39 | -0.2 -0.29 | -0.1 -0.19 | 0.01 0.09 | 0.1 0.19 | 0.2 0.29 | 0.3 0.39 | 0.4 0.49 | 0.5 0.59 | 0.6 0.79 | 0.8 1.0以上 | |
| 北京 时间 12:00~13:00 | / | 2 | 2 | 3 | / | 2 | 8 | 5 | 4 | 1 | / | / | 1 | 27 |
| 13:00~14:00 | / | 1 | 2 | 2 | 1 | 7 | 7 | 5 | 2 | 2 | 1 | / | 1 | 31 |
| 14:00~15:00 | / | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 | 3 | 9 | 7 | 3 | 5 | 3 | 2 | 42 |
| 兔总数(只) | / | 4 | 6 | 6 | 3 | 13 | 18 | 19 | 13 | 6 | 6 | 3 | 3 | 100 |

从表2可见: (1)未给药兔体温在12.00~15.00时内仍有变化, 其中升温占81.00%, 降温占19.00%。在升温的81只兔中, 升温值 $<0.6^{\circ}\text{C}$ 有75只, 升温值 $\geq 0.6^{\circ}\text{C}$ 有6只; 在降温19只兔中, 其降温值 $<0.4^{\circ}\text{C}$ 有15只, 其余4只均 $<0.6^{\circ}\text{C}$ 。

(2)从兔体温变化最大值发生的时间上看, 12.00~13.00 $<$ 13.00~14.00 $<$ 14.00~15.00时, 在升温达 0.6°C 以上的6只兔中, 有5只兔发生在14.00~15.00时。就本室热原检查时间安排, 一般给药前第一次测温为10.00~11.00时, 第二次测温为11.00~12.00时, 说明实验兔在上午体温略低, 以后体温不断升高, 升温最大值在14:00~15:00时的较多, 有的超过 0.6°C 。兔法可能造成6%左右的假阳性。

小 结

热原检查中实验兔的质量, 饲料等, 均关系着检定结果是否准确、可靠。作者认为: 在品种上应选择大身白, 最好用新西兰兔;

在饲料上应废止湿豆渣等混合物, 改喂颗粒料。关于实验时的室温对测定结果的影响问题, 85年版药典已增加了实验室和饲养室的温差、实验室的温度范围及试验过程中室温变化幅度的规定, 应遵照执行。

实验用具和操作, 如肛温计插入深度、注射器等除热原的方法, 都必须严格执行药典规定, 不可随意变动。

根据兔正常体温变异情况, 如升温值超过 0.6°C 者出现在给药后第三次体温, 应另取三只兔重做, 以避免假阳性结果。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国药典, 1985年版二部, 附录86页。
- [2] 邱志嵩、张凤兰, 上海畜牧兽医通讯(实验动物科学专辑)2(3), 135, 1982。
- [3] 薛逸楨等, 上海畜牧兽医通讯(实验动物科学专辑)3(1), 14, 1983。
- [4] 李锦铭等, 上海畜牧兽医通讯(实验动物科学专辑)3(1), 11, 1983。