

实验验证静脉滴注起效并不快

张至轩^{1*}, 付璐瑶^{1*}, 董滢宇¹, 谭焜¹, 曹蕾^{1,2#}, 曹永孝¹

¹西安交通大学医学部基础医学院药理学系, 陕西 西安

²西安交通大学第二附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年2月3日; 录用日期: 2022年2月24日; 发布日期: 2022年3月3日

摘要

目的: 目前静脉滴注仍在滥用, 其原因是大家认为起效快。本实验用动物实验验证静脉滴注起效并不快, 为合理用药提供依据。方法: 家兔分别静脉滴注、灌胃乙醇溶液, 比较翻正反射消失的时间。给家兔分别静脉滴注、肌内注射呋塞米, 比较尿量的经时变化。结果: 静脉滴注乙醇组家兔翻正反射消失的时间为(86.3 ± 3.8) min, 灌胃组为(8.6 ± 2.1) min。肌内注射组尿量达50%最大尿量的时间, 即半最大尿量时间(effective time, ET₅₀)为(35.3 ± 11.1) min, 静脉滴注组ET₅₀为(70.3 ± 18.3) min, 差异显著。结论: 静脉滴注起效并不快。

关键词

静脉滴注, 灌胃, 肌内注射, 药代动力学, 兔

An Experimental Study on the Slow Onset of Intravenous Drip

Zhixuan Zhang^{1*}, Luyao Fu^{1*}, Yingyu Dong¹, Kun Tan¹, Lei Cao^{1,2#}, Yongxiao Cao¹

¹Department of Pharmacology, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an Shaanxi

²The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (Xibei Hospital), Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 3rd, 2022; accepted: Feb. 24th, 2022; published: Mar. 3rd, 2022

Abstract

Objective: At present, intravenous drip has been abused because it is thought to take effect quickly. This experiment verified that intravenous drip does not take effect quickly by animal ex-

*张至轩, 付璐瑶相同贡献。

#通讯作者 Email: leicao@xjtu.edu.cn

periment, so as to provide the basis for rational drug use. Methods: Rabbits were given intravenous drip and intragastric administration of ethanol solution respectively, and the time of righting reflex disappearance was compared. Furosemide was given intravenously and intramuscularly to rabbits respectively, and the changes of urine volume with time were compared. Results: The time of righting reflex disappearing was (86.3 ± 3.8) min in the ethanol group and (8.6 ± 2.1) min in the gavage group. When the urine volume reached 50% of the maximum urine volume, *i.e.*, the time of half maximum urine volume (ET_{50}) was (35.3 ± 11.1) min in the intramuscular injection group, and (70.3 ± 18.3) min in the intravenous drip group. The statistical difference is significant. Conclusion: Intravenous drip does not take effect quickly.

Keywords

Intravenous Drip, Intra-gastric Administration, Intramuscular Injection, Pharmacokinetics, Rabbit

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前, 医疗工作中对静脉滴注的过度依赖问题仍很突出。2009 年全国输液 104 亿瓶(袋), 相当于 13 亿人口在一年中每人使用了 8 瓶, 到 2014 年达 137 亿瓶(袋) [1]。2017 年销售 108 亿瓶(袋)。静脉滴注已经是首选的给药方式。一项关于门诊患者静脉输液认知的研究[2]调查了 287 名患者, 61.7% 的受访者表示愿意选择输液治疗, 其中 83.6% 的人认为输液使疾病好得快, 可见, 静脉滴注起效快已经深入人心。

我们前期已从理论上比较了不同给药方式的药-时关系: 肌内注射一般半小时吸收达高峰, 口服一般 1~2 h 达高峰。恒速静脉滴注(半衰期 1~2 h 的药物)持续静滴 5~10 h 才能基本达到稳态浓度。达到最小有效浓度的时间长, 起效慢[3]。如果持续静脉滴注 1~2 h, 则在滴注完毕时达到最高浓度, 因此, 起效并不快。

为了理论联系实际, 本项目设计了动物实验, 以验证静脉滴注起效并不快的观点, 给静脉滴注的起效快慢提供实验依据, 为建立正确的静脉滴注观念奠定坚实的基础。

2. 材料与方方法

2.1. 动物及分组

新西兰兔 12 只, 体重 2~3 kg。由西安交通大学医学部实验动物中心提供。本实验经西安交通大学动物实验伦理委员会批准, 实验过程及对实验动物处置符合实验动物伦理学要求。

2.2. 药物试剂与设备

乙醇、呋塞米(国药准字 H31021063, 上海禾丰制药有限公司)。

兔开口器, 灌胃管; 包括输液泵, 输液针, 输液管。

2.3. 实验方法

2.3.1. 给药

灌胃 一人坐姿固定家兔, 双手持家兔前肢并握住耳朵固定头部, 双腿分开轻微夹住家兔身体, 另

一人将开口器固定于兔口中, 旋转使其压住舌头, 将灌胃管(用婴儿导尿管代替)从开口器的小孔插入兔口中, 再沿上顎壁顺食管方向送入胃内约 15 cm, 期间可观察到家兔咽部受刺激产生自然吞咽动作。插入后将导管外端浸入水中, 若无气泡则表示操作成功, 可缓慢推注药液。否则为插入气管中, 需重新操作。

静脉滴注 使用输液泵, 将家兔固定于兔盒中, 选取耳缘静脉进针, 按照临床一般的静滴速度 40~60 滴·min⁻¹ [4], 即 2~3 ml·min⁻¹, 家兔静滴速度设定为 0.7 ml·min⁻¹, 140 min 完成输液。

肌内注射 在家兔臀外侧肌肉, 剃毛, 消毒后, 固定, 垂直进针注射。

2.3.2. 静脉滴注与灌胃起效快慢的比较

取 6 只家兔随机均分为静滴组和口服组, 将 50% 乙醇按照 20 ml·kg⁻¹ 的剂量, 用生理盐水稀释为 100 ml, 分别对家兔进行静脉滴注和灌胃。观察并记录两组动物翻正反射消失的时间。一周后进行交叉实验, 方法与观察指标同上, 避免家兔对酒精的个体差异。

2.3.3. 静脉滴注与肌内注射起效快慢的比较

取 6 只家兔随机均分为静脉滴注组和肌内注射组, 将咪塞米注射液换算为家兔的等效剂量(0.5 mg·kg⁻¹)。禁食禁饮 12 h 后, 经尿道给膀胱插管, 导尿, 待流出的尿量稳定后, 进行静脉滴注或肌内注射给药。静脉滴注组的咪塞米溶于 100 ml 生理盐水中, 肌内注射组先灌胃 100 ml 生理盐水后, 按 0.5 mg·kg⁻¹ 直接给药。观察并记录两组动物尿量随时间的变化情况。一周后进行交叉实验, 方法与观察指标同上。

2.4. 数据分析方法

应用 origin 8.0 版软件进行统计分析, 两组比较使用 t 检验。数据以均数±标准差表示。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 乙醇静脉滴注不比灌胃起效快

静脉滴注和灌胃的结果显示(表 1), 静脉滴注时, 6 只家兔中翻正反射消失的最快时间为 79 min, 最长时间为 91 min, 平均时间为(86.3 ± 3.8) min。灌胃乙醇时, 6 只家兔最快 6 min、最慢 12 min 翻正反射消失, 平均翻正反射消失时间为(8.6 ± 2.1) min, 两组比较 P < 0.01, 说明静脉滴注乙醇的起效时间快于灌胃给药。

Table 1. Comparison of anesthesia time between intragastric administration and intravenous drip of ethanol in rabbits
表 1. 灌胃和静脉滴注乙醇对家兔麻醉时间的比较

兔号	体重(kg)	翻正反射消失时间(min)	
		灌胃	静脉滴注
1	2.3	6	89
2	2.3	10	88
3	2.1	6	79
4	2.2	9	85
5	2.4	9	86
6	2.3	12	91
$\bar{x} \pm s$		8.6 ± 2.1*	86.3 ± 3.8

与静滴比较*P < 0.01。

3.2. 呋塞米静脉滴注的利尿作用不比肌肉注射快

为了定量比较,将尿量达到最大尿量 50%的时间定义为半最大尿量时间(Effective Time, ET_{50}),分别计算肌肉注射组和静脉滴注组兔尿量达到最大尿量 5%、50%、95%的时间 ET_5 、 ET_{50} 、 ET_{95} 。结果显示(表 2),肌肉注射的 ET_5 为(9.7 ± 4.3) min, ET_{50} 为(35.3 ± 11.1) min, ET_{95} 为(72.6 ± 15.2) min。静脉滴注组 ET_5 为(33.7 ± 16.7) min, ET_{50} 为(70.3 ± 18.3) min, ET_{95} 为(95.0 ± 12.3) min。两组 ET_5 、 ET_{50} 和 ET_{95} 相互比较 $P < 0.01$,表明肌肉注射呋塞米对家兔的利尿作用起效快于静脉滴注。

Table 2. Comparison between intramuscular injection and intravenous infusion of furosemide on the rate of urine production in rabbits

表 2. 肌肉注射和静脉滴注呋塞米对家兔尿量产生速度的比较

兔号	体重(kg)	肌肉注射组			静脉滴注组		
		ET_5	ET_{50}	ET_{95}	ET_5	ET_{50}	ET_{95}
1	2.3	12.7	57.0	100.0	42.2	76.3	110.3
2	2.3	8.8	31.5	58.8	62.1	98.5	105.6
3	2.2	3.2	20.9	55.3	13.5	61.9	98.0
4	2.4	16.8	50.1	77.3	15.3	37.5	71.8
5	2.2	10.6	32.1	80.2	39.3	76.7	94.6
6	2.5	6.5	26.6	63.9	29.7	71.1	89.8
$\bar{x} \pm s$		9.7 ± 4.3*	35.3 ± 11.1*	72.6 ± 15.2*	33.7 ± 16.7	70.3 ± 18.3	95.0 ± 12.3

与静脉滴注比较* $P < 0.01$ 。

4. 讨论

药物进入人体要经过吸收、分布、代谢、排泄四个过程。静脉滴注药物直接入血,没有吸收过程,看似比口服、肌肉注射等给药方式快。但是应该注意的是药物产生药效必须要达到最低有效浓度,从给药到到达最低有效浓度需要一定的时间,即潜伏期。静脉滴注药物是一滴一滴缓慢恒速入血,虽然入血快,但由于速度慢,达到最低有效浓度的时间也比较长。而口服或肌肉注射给药,虽然有吸收过程,但是药量是一次性给予,当第一个药物分子入血后,其余的药物紧随其后,短时间内就能够达到最小有效浓度。因此,对于等剂量的静脉滴注、口服或肌肉注射来说,静脉滴注起效并不快[3]。

实验中,我们用乙醇和呋塞米作为实验药物,是因为乙醇是生活中常见的医疗用品以及饮品,便于公众理解。呋塞米作为一种袪利尿剂,能产生高效的利尿作用,通过比较兔尿量变化,能够直观观察其药效。乙醇能使动物麻醉,表现为翻正反射消失,从实验结果可以看出,同量的乙醇,家兔灌胃的麻醉时间(8.6 min)明显短于静脉滴注(86.3 min)。 ET_{50} 是达 50%最大尿量的时间,能反映利尿药起效的快慢,呋塞米是强效利尿药。兔肌肉注射呋塞米的 ET_{50} 是静脉滴注的 1/2。这些结果表明,恒速静脉滴注起效与口服、肌肉注射并不快。静脉滴注的滥用,不但造成浪费[5],也加剧了临床不合理用药,与其目的相违背,不仅不快,而且可能还慢。

临床输液一般是把药物放在 250 或 500 ml 的液体中,多在 1.5~3 h 滴完,本实验选择滴注时间 140 分钟,基本与临床一致。这里需要说明的是,如果临床滴注的时间偏长,其起效时间可能会更慢,而滴注的时间偏短,则起效时间可能会短一些。

虽然静脉滴注起效并不快,但并不是不需要静脉滴注。在临床工作中,静脉滴注有其独特的应用价值。例如对于半衰期短、安全范围小的药物[6],静脉滴注可以避免频繁重复给药造成的麻烦。在需要大

量输入药物[7]的情况下, 静脉滴注更为方便。因此, 临床上单纯为了起效快而静脉滴注是不恰当的, 即使静脉滴注起效快, 对于治疗常见疾病也没有太大的实际意义。

参考文献

- [1] 朱斌, 赵志刚. 守护针尖上的安全——中国输液安全与防护专家共识[J]. 药品评价, 2016, 13(10): 8-17.
- [2] 茹爱忠, 刘静. 医院门诊受访者静脉输液认知调查分析[J]. 卫生职业教育, 2017, 35(11): 119-121.
- [3] 曹永孝. 静脉滴注并不“快”[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 824.
- [4] 袁媛. 静脉滴注中输液速度控制的研究进展[J]. 当代护士(中旬刊), 2020, 27(1): 4-6.
- [5] Xu, W., Xu, Z.Y., Cai, G.J., Kuo, C.Y., Li, J. and Huang, Y.S. (2016) Estimated Financing Amount Needed for Essential Medicines in China. *Chinese Medical Journal*, **129**, 716-722. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.178014>
- [6] Nicholas, P.K. and Agius, C.R. (2005) Toward Safer IV Medication Administration: The Narrow Safety Margins of Many IV Medications Make This Route Particularly Dangerous. *American Journal of Nursing*, **105**, 25-30. <https://doi.org/10.1097/00129804-200503001-00006>
- [7] 周芬, 史英. 住院病区静脉滴注药品处方分析[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(6): 10-13.