

头孢唑啉钠与头孢他啶在肝素化腹膜透析液中的稳定性

林芸¹, 陈霖¹, 郭泽璜², 唐小玲^{2*}

1. 汕头市中心医院 药学部, 2. 肾内科, 广东 汕头 515031

【摘要】目的 探讨肝素钠对头孢唑啉钠和头孢他啶共存于腹膜透析液中稳定性的影响, 为腹膜炎患者门诊治疗提供数据支持。**方法** 采用高效液相色谱法测定在不同温度下肝素化或无肝素化的腹膜透析液中, 24 h内头孢唑啉钠和头孢他啶的含量。同时测定药液的pH值, 并观察其外观变化。**结果** 头孢唑啉钠在肝素化或无肝素化4℃、25℃、37℃的腹膜透析液中, 24 h内其含量均占原溶液的90%以上。头孢他啶在肝素化或无肝素化4℃和25℃的腹膜透析液中, 24 h内其含量均占原溶液的90%以上; 37℃时, 6 h内其含量占原溶液的90%以上, 24 h时, 其含量占原溶液的90%以下。头孢唑啉钠含量的配对 t 检验结果 $P=0.9296$, 头孢他啶含量的配对Wilcoxon检验结果 $P=0.0798$ 。所有实验条件下没有观察到药液的颜色改变和沉淀物生成, 其pH值没有显著改变。**结论** 肝素化对腹膜透析液中头孢唑啉钠和头孢他啶的含量变化无显著性影响。4℃和25℃条件下, 头孢唑啉钠和头孢他啶存放24 h稳定, 可方便药品预处理和保存; 在37℃条件下, 头孢他啶存放24 h, 含量低于90%, 会影响治疗效果。

【关键词】 腹膜透析; 药物稳定性; 头孢唑啉钠; 头孢他啶

【中图分类号】 R978.11; R917

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)05-0063-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.012

Stability of Cefazolin Sodium and Ceftazidime in heparinized peritoneal dialysis solution

LIN Yun¹, CHEN Lin¹, GUO Ze-huang², TANG Xiao-ling^{2*}

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Nephrology, Shantou Central Hospital, Guangdong Shantou 515031, China

【Abstract】Objective To investigate the stability of Cefazolin Sodium and Ceftazidime coexisting in heparinized peritoneal dialysis solution, thus to provide data to support outpatient treatment of peritonitis. **Methods** Cefazolin Sodium and Ceftazidime were injected into heparinized or nonheparinized dextrose 1.5%, dextrose 2.5% and dextrose 4.25% peritoneal dialysis solution, and then stored at 4℃ in a refrigerator, 25℃ and 37℃ in an incubator respectively. An aliquot was withdrawn immediately before (0 hour) or after 6 and 24 hours of storage. Each sample was analyzed in duplicate for the concentrations of Cefazolin Sodium and Ceftazidime by high performance liquid chromatography technique. Cefazolin Sodium and Ceftazidime were considered stable if they retained more than 90% of their initial concentration. Samples were also assessed for pH, color changes and precipitation after preparation. **Results** Cefazolin Sodium in heparinized or nonheparinized dextrose 1.5%, dextrose 2.5% and dextrose 4.25% peritoneal dialysis solution retained more than 90% of their initial concentration for 24 hours when stored at 4℃, 25℃ and 37℃. Ceftazidime in heparinized or nonheparinized dextrose 1.5%, dextrose 2.5% and dextrose 4.25% peritoneal dialysis solution retained more than 90% of their initial concentration for 24 hours when stored at 4℃ and 25℃, who retained more than 90% of their initial concentration for 6 hours and less than 90% of their initial concentration for 24 hours when stored at 37℃. The concentrations of Cefazolin Sodium in the heparinized or nonheparinized peritoneal dialysis solution were compared by paired t test, and the P value was 0.9296. The concentrations of Ceftazidime were compared

基金项目: 2020年汕头市第四批医疗卫生科技计划项目(汕府科[2021]3号-51); 汕头市中心医院2018年科研培育计划项目(汕中心医[2019]3号-28)

*通信作者: 唐小玲, 大学本科, 主任医师, 教授, 研究方向: 临床肾内科。E-mail: gdtangxl@sina.com

by paired Wilcoxon test, and the P value was 0.0798. No color change or precipitation was observed in any of the experimental conditions. The pH did not change substantially in any solution throughout the study. **Conclusion** The concentrations of Cefazolin Sodium and Ceftazidime are not affected significantly by heparinization. At 4°C and 25°C, Cefazolin Sodium and Ceftazidime are stable for 24 hours at least, which is convenient for drug preparation and drug storage. The concentration of Ceftazidime is less than 90% when storing at 37°C for 24 hours, which may influence the therapeutic effect.

【Key words】 peritoneal dialysis; drug stability; Cefazolin Sodium; Ceftazidime

腹膜透析是终末期肾病替代治疗方式之一,可降低患者的死亡率^[1-2]。腹膜炎是其常见的并发症,严重者可导致腹膜透析终止和增加患者死亡率^[3-8]。腹膜透析相关感染指南建议,对于病情轻微的患者可门诊给予抗菌药物腹腔内治疗,选用头孢唑啉钠联合头孢他啶作为经验性治疗方案,并随访调整抗感染治疗^[9-10]。当透出液浑浊时,可在腹膜透析液中添加肝素,肝素可以溶解纤维絮状物,避免絮状物凝结阻塞导管^[11]。在含有头孢唑啉钠和头孢他啶的乳酸盐-葡萄糖低钙腹膜透析液中,肝素钠的加入是否会影响这2种抗菌药物的稳定性,暂无研究。本研究拟探讨肝素钠对头孢唑啉钠和头孢他啶共存于腹膜透析液中稳定性的影响,为腹膜炎患者门诊治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 样品制作

将不同浓度的腹膜透析液(乳酸盐-葡萄糖低钙腹膜透析液)[生产厂家:广州百特医疗用品有限公司;1.5%葡萄糖,生产批号:20091755;2.5%葡萄糖,生产批号:G20112042;4.25%葡萄糖,生产批号:G21011322;规格:2000 mL(大约80 mL增量)]平行分为两组,一组加入1000 u肝素钠(生产厂家:江苏万邦生化医药集团有限责任公司;生产批号:52003109;规格:2 mL:12 500 u/支)对腹膜透析液进行肝素化,另一组无肝素化。然后两组同时加入1.0 g头孢唑啉钠(生产厂家:瑞阳制药有限公司;生产批号19082621;规格:0.5 g/瓶)和1.0 g头孢他啶(生产厂家:广州白云山天心制药股份有限公司;生产批号200301;规格:1.0 g/瓶),分别置于4°C冰箱、25°C和37°C恒温箱(303-1电热培养箱,上海浦东荣丰科学仪器有限公司)中,于0、6和24 h留取样品,所有实验条件的样品重复3次。

1.2 配置溶液

样品溶液:取上述样品溶液1 mL,用对应腹膜透析液稀释100倍,备用。对照品溶液:精密称取头孢唑啉钠(中国食品药品检定研究院;生产批号:130421-201204)10.0 mg和头孢他啶(中国食品药品检定研究院;生产批号:130484-201806)11.8 mg,置于100 mL容量瓶中,用超纯水溶解定容,然后逐级稀释为含头孢唑啉钠和头孢他啶的混合对照品溶液,浓度分别为20.00、23.60、10.00、11.80、4.00、4.72、2.00、2.36、1.00和1.18 $\mu\text{g/mL}$;用于测定标准曲线。

1.3 色谱条件

岛津LC-20AT液相系统:配有LC-20AT四元输液泵,SPD-M20A二极管阵列检测器,六通阀手动进样器,CBL model 1690柱温箱(美国Photoelectron公司);Symmetry C₁₈色谱柱(Waters公司;250 mm×4.6 mm,5 μm ;填料:十八烷基硅烷键合硅胶);检测波长254 nm,柱温40°C,乙腈(色谱纯;生产厂家:Merck公司,A液)和pH为3.0的磷酸盐缓冲液(分析纯,生产厂家:西陇化工股份有限公司,B液)作为流动相,流速1.0 mL/min,梯度洗脱条件:0~7 min,A液:B液比例为10%:90%;7~8 min,A液:B液梯度调整至18%:82%;8~16 min,维持A液:B液比例为18%:82%;16~17 min,A液:B液梯度调整至90%:10%;17~22 min,维持A液:B液比例为90%:10%;22~23 min,A液:B液梯度调整至10%:90%;23~30 min,维持A液:B液比例为10%:90%,平衡色谱柱。

1.4 判定标准

如果药物的含量保持在初始浓度的90%以上,则认为药物稳定^[12-14]。

1.5 统计学方法

计量资料以均数±标准差表示,本研究涉及的样本均值比较采用配对 t 检验或者配对Wilcoxon检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 专属性试验结果

分别取头孢唑啉钠和头孢他啶混合对照品溶液、含头孢唑啉钠和头孢他啶的样品溶液和阴性对照溶液,按照方法条件检测。头孢唑啉钠和头孢他啶的出峰时间分别为 14.9 和 5.8 min,样品溶液的色谱峰与对照品一致,且峰相邻无杂质峰,阴性对照溶液在对照品出峰位置无干扰,该检测方法可行。

2.2 线性关系考察

取配置的系列浓度的标准品溶液,按照色谱条件分析,记录对应浓度的峰面积,以药物含量(C)为横坐标,峰面积(A)为纵坐标,进行线性回归分析,头孢唑啉钠和头孢他啶的线性方程分别为: $A=23\ 789C+2070$ ($r=0.9997$); $A=40161C+3245$ ($r=0.9994$)。结果表明,头孢唑啉钠检测浓度在 1.0~20.0 $\mu\text{g/mL}$,头孢他啶检测浓度在 1.18~23.60 $\mu\text{g/mL}$,峰面积与浓度线性关系良好。

2.3 精密度试验结果

取样品溶液,在色谱条件下,连续进样 6 次,测定头孢唑啉钠的峰面积分别为 120 413、120 790、121 434、121 436、121 189 和 121 742 $\mu\text{V}\cdot\text{s}$,计算峰面积的相对标准偏差(relative standard deviation,RSD)为 0.40%,头孢他啶的峰面积分别为 239 094、239 416、239 824、239 478、239 154 和 240 475 $\mu\text{V}\cdot\text{s}$,峰面积 RSD 为 0.21%,表明精密度良好。

2.4 回收率试验结果

精密量取头孢唑啉钠和头孢他啶混合对照品溶液适量,加至已知浓度的供试品溶液中,配置成加标供试品溶液,测定头孢唑啉钠和头孢他啶的回收率。头孢唑啉钠和头孢他啶的加标回收率分别在 102.8%~104.6% 和 103.9%~105.1%,平均回收率分别为 103.7% 和 104.4%;RSD 分别为 0.87% 和 0.58%,该方法简单、准确、可靠。

2.5 样品稳定性

取实验设计的供试品进行含量测定,不同温度及不同种类透析液在不同时间内头孢唑啉钠和头孢他啶的含量见表 1,头孢唑啉钠和头孢他啶的稳定性通过计算 0、6 与 24 h 的含量百分比来确定。

表 1 不同实验条件下头孢唑啉钠和头孢他啶的含量(%)

温度 ($^{\circ}\text{C}$)	不同浓 度透析 液(%)	时间 (h)	肝素化		无肝素化	
			头孢唑 啉钠	头孢他啶	头孢唑 啉钠	头孢他啶
4	1.50	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	99.1 \pm 0.5	98.6 \pm 0.1	96.9 \pm 4.4	98.0 \pm 3.5
		24	97.4 \pm 3.2	96.3 \pm 2.7	99.0 \pm 2.3	98.4 \pm 3.1
	2.50	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	95.8 \pm 2.6	93.7 \pm 0.5	96.3 \pm 2.6	97.6 \pm 0.8
		24	98.3 \pm 0.4	98.6 \pm 1.7	98.1 \pm 0.8	99.0 \pm 1.0
	4.25	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	95.9 \pm 5.0	96.6 \pm 2.0	96.2 \pm 2.4	99.9 \pm 1.3
		24	95.0 \pm 4.5	94.8 \pm 2.9	95.9 \pm 3.6	97.5 \pm 2.6
25	1.50	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	95.4 \pm 0.4	94.3 \pm 0.4	98.7 \pm 1.5	99.2 \pm 1.7
		24	94.0 \pm 4.8	92.4 \pm 4.6	93.5 \pm 2.5	93.1 \pm 3.2
	2.50	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	98.2 \pm 2.7	99.6 \pm 2.6	99.4 \pm 0.8	99.0 \pm 0.9
		24	97.1 \pm 2.4	96.4 \pm 2.3	95.0 \pm 0.6	96.4 \pm 0.9
	4.25	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	101.9 \pm 3.3	101.0 \pm 2.6	99.2 \pm 1.5	94.7 \pm 4.0
		24	98.3 \pm 3.9	95.6 \pm 5.1	95.4 \pm 2.4	92.4 \pm 2.8
37	1.50	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	97.3 \pm 2.4	96.6 \pm 2.7	96.8 \pm 1.8	96.8 \pm 0.8
		24	95.9 \pm 1.5	87.2 \pm 1.6	92.5 \pm 1.1	87.5 \pm 1.7
	2.50	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	99.1 \pm 1.8	95.9 \pm 4.3	97.9 \pm 0.4	96.6 \pm 1.0
		24	92.8 \pm 3.3	87.5 \pm 1.8	95.1 \pm 0.7	88.4 \pm 1.6
	4.25	0	100.0	100.0	100.0	100.0
		6	95.8 \pm 2.2	94.1 \pm 2.1	96.8 \pm 2.1	96.0 \pm 3.6
		24	93.4 \pm 0.6	86.9 \pm 0.4	97.2 \pm 1.9	88.0 \pm 0.8

在温度、腹膜透析液种类和肝素化等不同受试条件下,头孢唑啉钠 24 h 内其含量均在原溶液的 90% 以上。头孢他啶的稳定性受温度影响明显,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 和 25 $^{\circ}\text{C}$ 条件下,24 h 内其含量在原溶液的 90% 以上;37 $^{\circ}\text{C}$ 时,6 h 内其含量在原溶液的 90% 以上,24 h 时,在不同透析液中的含量占原溶液浓度的 86.9%~88.4%。所有实验条件下,药液在 24 h 内无色澄清,没有沉淀生成,pH 在 5.30 左右。

2.6 肝素化对头孢唑啉钠和头孢他啶含量变化的影响

不同实验条件下头孢唑啉钠和头孢他啶的含量如表 1 所示,对是否肝素化头孢唑啉钠组结果进行配

对,统计分析显示数据为正态分布($P=0.7516$),选择配对 t 检验统计方法分析,其 P 值为0.9296。对是否肝素化头孢他啶组结果进行配对,统计分析显示数据为非正态分布($P=0.0233$),选择配对Wilcoxon统计方法分析,其 P 值为0.0798。结果提示,肝素化与否对头孢唑啉钠和头孢他啶的含量变化影响无统计学意义。

3 讨论

抗菌药物留腹药液的配置是需经过严格培训的工作人员,在有相应设备仪器的环境下无菌操作。病情轻微,可以门诊治疗腹膜炎的患者,可将护理人员配置好的处方药液带回家,无菌保存;定期留腹用药,并随访治疗。

为了快速治疗感染、保护腹膜功能,一旦正确留取了流出液标本,就应开始抗感染治疗。经验性抗感染的抗菌谱须覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌,抗菌药物选用的品种应依据当地的病原学特征和药物敏感性数据^[15-17]。汕头市中心医院近2年的细菌耐药监测报告提示,腹膜炎患者腹膜透析液的病原菌以葡萄球菌和大肠埃希菌为主。因此,该院选用头孢唑啉钠联合头孢他啶作为腹膜炎的经验性治疗。当透析液浑浊时,可在腹膜透析液中添加肝素,肝素可溶解纤维絮状物避免导管堵塞。肝素、抗菌药物和腹膜透析液不可避免共存于1个体系中,其间是否存在相互作用,仍存在许多不确定性。

Petel等^[18]将头孢唑啉钠和头孢他啶混合于7.5%艾考糊精和pH中性2种不同性质的腹膜透析液研究提示,在4℃下,头孢唑啉钠和头孢他啶可以稳定保存168 h,在25℃和37℃条件下,可以稳定保存24 h。单组分抗菌药物在肝素钠腹膜透析液中的稳定性研究也有报道。Chao等^[19]研究指出,头孢唑啉钠在肝素化或无肝素化的1.5%乳酸盐葡萄糖高钙腹膜透析液中,头孢唑啉钠在4℃下可以稳定保存20 d,25℃下稳定保存11 d,37℃下稳定保存24 h。Surendr等^[20]研究头孢他啶在肝素化2.5%乳酸盐-葡萄糖低钙腹膜透析液、4.25%乳酸盐-葡萄糖低钙腹膜透析液、7.5%艾考糊精和pH中性4种腹膜透析液中的稳定性。结果提示,在4℃冷藏120 h,接着25℃保存

6 h和37℃保存12 h,头孢他啶和肝素钠的含量均保持在原溶液的90%以上。但也有研究提示,庆大霉素在室温和冷藏条件下,可稳定存放14 d,但与肝素混合后,其稳定性明显下降^[9]。因此,在前学者研究抗菌药物在腹膜透析液中稳定性的基础上,本研究首次系统地探讨肝素钠对头孢唑啉钠和头孢他啶共存于腹膜透析液中稳定性的影响,为腹膜炎患者门诊治疗提供数据支持。

本研究结果提示,4℃、25℃条件下,头孢唑啉钠和头孢他啶24 h内含量与原溶液相近,均在90%以上。在37℃条件下,头孢唑啉钠24 h时含量占原溶液90%以上;头孢他啶在6 h内稳定,在24 h时含量为初始溶液的86.9%~88.4%,降解明显。配对 t 检验和配对Wilcoxon检验提示,是否肝素化,对头孢唑啉钠与头孢他啶的含量变化影响没有统计学意义。类似的研究^[21-23]提示,头孢他啶在37℃或者40℃条件下,与1.5%乳酸盐-葡萄糖腹膜透析液、艾考糊精腹膜透析液、5%葡萄糖注射液等混合后,24 h含量均在原溶液的90%以下,这与本研究的结果相似。头孢他啶含量降低的原因可能是其结构中 β -内酰胺环在酸性环境下,降解为吡啶,而吡啶对人体具有毒性^[24-26]。因此建议配置好的腹膜透析液在低温保存。

在临床实践中,为了避免过冷或过热的腹膜透析液进入到腹腔中引起腹部不适或腹痛,需要用恒温液袋或恒温箱等干加热仪器将腹膜透析液加温到接近体温(37℃左右),再进行留腹6 h治疗。该研究结果提示,用肝素化的头孢唑啉钠与头孢他啶腹膜透析液治疗腹膜炎稳定性好,既可满足抗感染的要求,也可避免引流不畅。反之,腹膜透析液从加热器中取出,若未能立即使用,临床疗效可能减弱。常温(25℃)和低温(4℃)环境下,头孢唑啉钠和头孢他啶的含量没有显著变化,提示肝素化对实验药物的稳定性没有显著影响;可以方便护理人员预处理和集中配置药物,方便患者短期保存药物。希望本研究的数据可以为腹膜炎患者门诊治疗方案的推广提供进一步的理论支持。

【参考文献】

- [1] Javaid MM, Khan BA, Subramanian S. Peritoneal dialysis as initial dialysis modality: a viable option for late-presenting end-stage renal disease[J]. J Nephrol, 2019, 32(1): 51-56.

- [2] Zang XJ, Xiu D, Lin L, et al. Complications and outcomes of urgent-start peritoneal dialysis in elderly patients with end-stage renal disease in China: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(3):032849-032854.
- [3] Szeto CC, Li PK. Peritoneal dialysis-associated peritonitis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(7): 1100-1105.
- [4] Mehrotra R, Devuyst O, Davies SJ, et al. The current state of peritoneal dialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3238-3252.
- [5] Boudville N, Kemp A, Clayton P, et al. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(8): 1398-1405.
- [6] Ye H, Zhou Q, Fan L, et al. The impact of peritoneal dialysis-related peritonitis on mortality in peritoneal dialysis patients [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 186-194.
- [7] Perl J, Fuller DS, Bieber BA, et al. Peritoneal dialysis-related infection rates and outcomes: results from the peritoneal dialysis outcomes and practice patterns study (PDOPPS) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(1):42-53.
- [8] Bieber S, Mehrotra R. Peritoneal dialysis access associated infections [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(1) 23-29.
- [9] Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD Peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment [J]. *Perit Dial Int*, 2016, 36(5):481-508.
- [10] 杨琼琼, 余学清. 腹膜透析相关感染的防治指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(2): 139-148.
- [11] Joanna G, Jacek B, Michal M. Pleiotropic effects of heparin and heparinoids in peritoneal dialysis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2009, 15(1):92-97.
- [12] Roberts DM, Fernando G, Singer RF, et al. Antibiotic stability in commercial peritoneal dialysis solutions: influence of formulation, storage and duration [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(10):3334-3349.
- [13] 郑宓, 张瑜, 鄢琳, 等. 肝素钠注射液对美罗培南在腹膜透析液中的稳定性影响 [J]. *药物分析杂志*, 2018, 38(5):812-817.
- [14] Karryl M, Harmanjeet H, Mohammed S, et al. Stability of meropenem and piperacillin/tazobactam with heparin in various peritoneal dialysis solutions [J]. *Perit Dial Int*, 2018, 38(6): 430-440.
- [15] Pindi G, Kawle V, Sunkara RR, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis: microbiology and outcomes [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2020, 38(1):72-77.
- [16] 丁洁, 李春庆, 陈英兰, 等. 腹膜透析相关性腹膜炎病原菌及其影响因素 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(20):3099-3103.
- [17] 赵晶, 杨例明, 朱学研, 等. 长腹膜透析龄患者首次腹膜炎的临床特征及治疗转归: 基于4家医院625例患者数据 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(12):1740-1746.
- [18] Patel RP, Shastri MD, Bakkari M, et al. Stability of the combination of ceftazidime and cephazolin in icodextrin or pH neutral peritoneal dialysis solution [J]. *Perit Dial Int*, 2014, 34(2):212-218.
- [19] Chao WC, Peng WD, Chi YW, et al. Stability of cefazolin in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solutions [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, 59(16):1537-1538.
- [20] Surendra K, Syed T, Troy W, et al. Stability of ceftazidime and heparin in four different types of peritoneal dialysis solutions [J]. *Perit Dial Int*, 2018, 38(1):49-56.
- [21] Vaughan LM, Poon CY. Stability of ceftazidime and vancomycin alone and in combination in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solution [J]. *Ann Pharmacother*, 1994, 28(5):572-576.
- [22] 刘建红, 吴民, 傅朝辉, 等. 头孢他啶与5种常用输液配伍的稳定性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2000, 20(11):696.
- [23] Pallotta KE, Elwell RJ, Nornoo AO, et al. Stability of tobramycin and ceftazidime in icodextrin peritoneal dialysis solution [J]. *Perit Dial Int*, 2009, 29(1):52-57.
- [24] Harpreet K, Harmanjeet H, Troy W, et al. High pyridine generation in ceftazidime-icodextrin admixtures used to treat peritoneal dialysis-associated peritonitis [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(11):2446-2451.
- [25] Stendal TL, Klem W, Tonnesen HH, et al. Drug stability and pyridine generation in ceftazidime injection stored in an elastomeric infusion device [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55(7): 683-685.
- [26] 孙雪奇, 王野, 刘峥, 等. 注射用头孢他啶杂质研究 [J]. *药物分析杂志*, 2012, 32(12):2234-2239.

收稿日期: 2021-11-24

本文编辑: 郭美晨