

临床输液中不溶性微粒混入 诸因素的综合分析

内蒙古呼和浩特铁路中心医院 肖 楠

目前,国内外普遍采用微孔滤膜制备输液,临床输液术也不断完善,药典对微粒检查也作了相应规定^[1],使输液中微粒、异物的混入得到了一定程度的控制。尽管如此,仍有不少微粒进入病人体内,本文从制剂室的大输液制备到病区在输液中添加药液以及开放式、密闭式输液术等几个方面对输液微粒的影响作了综合分析。

二、实验仪器和材料

1. 净化工作台 GH-801²型,天津净化厂生产。

2. XTB-B₁型电视显微镜 桂林光学仪器厂生产。

3. 格栅滤膜 直径25 mm,孔径0.45 μm ,无锡生产。

4. 玻璃滤器 规格25 ml,北京玻璃仪器厂生产。

5. 开放式(点滴瓶)、密闭式输液器 本院供应室提供的临床备用品,870724。

6. 对照品 10%葡萄糖注射液,批号870717,本院制剂室生产。

7. 加药大输液 10%葡萄糖注射液(批号870717)及其他药物。本院六病区提供。

三、实验方法与步骤

依据 中国药典1985版规定的微孔滤膜—显微镜下计数的方法。

(一) 对照品的检查

1. 净化水的制备 取本院制剂室生产

的经多级滤膜过滤,用于制药的蒸馏水,再经孔径0.45 μm 的微孔滤膜过滤而得。

2. 空白膜的制备 按规定^[2]将备好供测定用的格栅滤膜,用净化水反复冲洗至显微镜检查合格后,装在滤器上,加入25 ml净化水,抽滤近干,将其移置陪氏载片上,待膜微干后,置显微镜下测量,见表1。

3. 样品的检查 取澄明度符合规定^[2]的供试品,10%葡萄糖注射液1瓶(批号870717)。按药典法处理后,将25 ml倒入装有空白膜的滤器中,抽滤,再加入25 ml净化水以洗涤滤器内壁,抽滤近干,将膜移置陪氏载玻片上,平行操作二份。另取同种同批号的供试品,如上操作二份。待膜近干,于显微镜下测量,分别检测有效过滤面积上最长直径等于或大于10 μm 及25 μm 的微粒。

4. 结果及计算方法 由于使用了预做空白作对照方法,则在滤器中加入二次25 ml净化水,为消除此过程中带来误差,故在计算中减去净化水的平均微粒数及空白膜微粒数。

每毫升样品中实际微粒数

$$= \frac{\text{样品微粒总数} - (\text{空白微粒数} + \text{净化水平均微粒数})}{25 \text{毫升}}$$

以下各项检查结果均按此式计算。该样品符合药典规定,取其平均值作为对照,列于表1、2、4中。

样品名称	空白膜号	加水前, 膜上微粒数		加25ml水后, 膜上微粒		加样品后膜上微粒数		净化水中微粒数(25ml)		样品中实际微粒		每毫升样品中所含微粒	
批号		10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$
10%葡萄糖注射液 500ml	1	9	0	17	1	128	23	8	1	104	21	4.16	0.84
870717-1	2	6	2	13	4	117	25	7	2	97	20	3.88	0.80
10%葡萄糖注射液 500ml	3	6	1	12	1	120	24	6	0	101	22	4.04	0.88
870717-2	4	8	1	15	2	116	20	7	1	94	17	3.76	0.68
平均值								7	1	99	20	3.96	0.80

注: 870717-1, 870717-2 中的 1, 2 为灭菌编号。

表 2

检品名称 (加药输液)	空白膜号	二次测定样品中实际微粒数		样品中实际微粒平均值 $\bar{x}/25\text{ml}$		每毫升样品中实际微粒均值 $\bar{x}/\text{ml}$		差数 (与对照品之差)	
		10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25 \mu\text{m}$
		μm	μm	μm	μm	μm	μm	μm	μm
10% Glucosi 500ml; Vc 2.0g	1	209	138	217.5	149	a	b	a-c	b-d
Gentamycin 16万 μ ; 50% G.S100ml	2	226	160			8.70	5.96	4.74	5.16
10% Glucosi 300ml	3	131	121	137	126	5.48	5.04	1.52	4.24
Ampicillini 3.0g	4	543	131						
10% Glucosi 500ml	5	338	116	346.5	124	13.84	4.96	9.88	4.16
P.A.S-Na 12g	6	355	132						
10% Glucosi 200ml	7	497	296	506	285	20.24	11.50	16.28	10.60
Ampicillini 3.0g	8	551	274						
10% Glucosi 500ml	9	128	108	135	102	5.40	4.08	1.44	3.28
Inosin 0.6g; Vc 1.0g	10	142	96						
10% Glucosi 500ml; Vc 3.0g	11	265	150	244.5	155.5	9.76	6.22	5.80	5.42
10% KCl 45ml; Znsulin 12u	12	224	161						
50% Glucosi 100ml									
对照品 10% Glucosi 500ml				99	20	c	d		
批号同加药液870717						3.96	0.80		

(二) 加药输液微粒的检查

将从病区取来的加入不同药物的输液, 按上述对照液检查方法, 平行操作二份, 测

定微粒数。取平均值与对照品比较, 并作 t 检验。见表 2、3。

表 3

10~25 μm 微粒比较		$\geq 25\mu\text{m}$ 微粒比较	
检验假设	加药前后微粒差数为零, 即 $a - c = 0$	同前, 即总体均数为零 $b - d = 0$	
t 计算 t 值	$\bar{X}_{a-c} = 6.61 \quad S_{a-c} = 5.674$	$\bar{X}_{b-d} = 5.4767 \quad S_{X_{b-d}} = 1.0715$	
检 验	$S_{\bar{X}_{a-c}} = \frac{S_{a-c}}{\sqrt{n}} = 2.3168 \quad t_1 = 2.8531$	$S_{b-d} = 2.6245 \quad t_2 = \frac{\bar{X}}{S_{\bar{X}}} = 5.1115$	
[3] 确定概率 P	查表 $t_{0.05}(5) = 2.571$ $\therefore t_1 > t_{0.05}(5) \quad \text{则 } P < 0.05$	查表: $t_{0.01}(5) = 4.032$ $\therefore t_2 > t_{0.01}(5) \quad P < 0.01$	
判断结果	有显著性差异, 概率 $P < 0.05$	具有极显著性差异 $P < 0.01$	

(三) 开放式输液法中微粒的检查

取与对照液同种同批号的检品 1 瓶(全检合格)。启去铝盖, 消毒胶塞, 振摇 20 次后, 立即启塞, 并用少量药液冲洗瓶口, 将药液倒入已与乳胶管、墨非式滴管、头皮针头连接好的点滴瓶中, 按临床操作, 自针头放出 25 ml 药液于装有已测量微粒的空白滤膜的滤器中, 即初始液 1, 再放出约 25 ml 药液弃去后, 收集 25 ml 药液于另一滤器中, 即后续液 1, 依法^[2]测定微粒。

另取两套点滴瓶及两瓶相同检品, 如上操作收集药液, 为初始液 2, 3 和后续液 2、3。依法检查, 并做 t 检验, 见表 4。

(四) 密闭式输液法中微粒的检查

随机抽取供临床的密闭式输液器三套及与对照品同种同批号检品(全检合格)三瓶, 按临床要求, 连接好密闭式输液器, 小心振摇 20 次, 排除空气, 如(三)中操作法, 收集初始液三份及后续液三份, 依法^[2]测定微粒, 并作 t 检验。见表 4。

四、综合分析几方面因素对微粒的影响

由前述可见, 在进入病人体内前, 输液微粒主要来自(1)生产输液过程、(2)加药过程、(3)输液方法及器具等几方面, 取各因素平均值加合, 即微粒总数(每 ml 微粒数)

$$\Sigma \bar{X} = \bar{X}_{\text{加药液}} + \bar{X}_{\text{开放(密闭)式滤液}} + \bar{X}_{\text{对照液}}$$

$$\bar{X}_{\text{加药液}} = \Sigma X_{\text{加药液}} / 6 - \bar{X}_{\text{对照液}}$$

$$\bar{X}_{\text{开放(密闭)}} = \Sigma X_{\text{开放(密闭)式}} / 6 - \bar{X}_{\text{对照液}}$$

由表 5 中可见, 加合后每毫升药液中小微粒(10~25 μm)未超出药典限量(50 粒/ml), 而 $\geq 25 \mu\text{m}$ 为微粒数明显超出限量(5 粒/ml)。若输 500 毫升加药液, 如上推算, 使用密闭式输液法将有 14830 个微粒进入机体, 开放式输液法也将有 10270 个微粒。与对照液相比(2380 个/500 ml), 密闭式大 6.23 倍, 开放式大 4.32 倍。如此多的微粒, 特别是较大的那些进入机体, 可直接堵塞毛细血管, 造成局部坏死, 甚至可引起严重的输液反应, 给人体造成危害。

五、讨论与小结

1. 本实验采用了预做空白作对照的方法, 目的是以此消除操作过程中的一些系统误差。

2. 加药过程对微粒数的影响 加药液与对照液相比, 均有显著性差异, 特别是 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒尤其显著, 其平均值 5.59 粒/ml 超出了药典限量。而且可见到大于 50 μm 的微粒。可能是①空气不洁净或配药操作不慎引入, ②有些药物滴速过慢或放置时析出。故建议①尽量在洁净的空间配药加药,

表 4

输 液 法	液 类 型	输 液 器	25毫升样品中 实际微粒数		每毫升样品中 实际微粒数		差 数 (与对照品比较)		t 检验, 查表: $t_{0.05}(5)=2.571$ $t_{0.01}(5)=4.032$
			10~25 ≥ 25		10~25 ≥ 25		10~25 ≥ 25		
			μm	μm	μm	μm	μm	μm	
					a	b	a - c	b - d	
开 放 式	初 始 液	1	93	81	3.72	3.24	-0.24	2.44	①10~25 μm 的微粒与相应对照液比较 $\bar{x}_{a-c}=1.4533$ $S=2.3031$ $S\bar{x}=0.9402$ $t_{a-c}=1.5457<t_{0.05}(5)$ 无显著差异 $P>0.05$ ② $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒与对照液比较 $\bar{x}_{b-d}=1.4267$ $S=1.3878$ $S\bar{x}=0.5666$ $t_{b-d}=2.5179<t_{0.05}(5)$ 无显著差异 $P>0.05$ ③初始液全部微粒与对照液比较 $\bar{x}_{初}=2.50$ $S=1.9974$ $S\bar{x}=0.8154$ $t_{初}=3.0654>t_{0.05}(5)$ 有显著差异 $P<0.05$ ④后续液全部微粒与对照液比较 $\bar{x}_{后}=0.38$ $S=0.7379$ $S\bar{x}=0.3012$ $t_{后}=1.261<t_{0.05}(5)$ 无显著差异 $P>0.05$
		2	212	113	8.48	4.52	4.52	3.72	
		3	202	31	8.08	1.24	4.12	0.44	
	后 续 液	1	82	42	3.28	1.68	-0.68	0.88	
		2	96	21	3.84	0.84	-0.12	0.04	
		3	127	46	5.08	1.84	1.12	1.04	
密 闭 式	初 始 液	4	341	149	13.64	5.96	9.68	5.16	①10~25 μm 微粒比较 $\bar{x}_{a-o}=7.6667$ $S=6.8890$ $S\bar{x}=2.8124$ $t=2.7280>t_{0.05}(5)$ 有显著差异 $P<0.05$ ② $\geq 25\mu\text{m}$ 微粒比较 $\bar{x}_{b-d}=4.3267$ $S=2.5977$ $S\bar{x}=1.0605$ $t=4.0799>t_{0.01}(5)$ 有极显著差异 $P<0.01$ ③初始液比较 $\bar{x}=9.80$ $S=4.6623$ $S\bar{x}=1.9034$ $t=5.1488>t_{0.01}(5)$ 有极显著差异 $P<0.01$ ④后续液比较 $\bar{x}=2.1933$ $S=2.1085$ $S\bar{x}=0.8608$ $t=2.5481<t_{0.05}(5)$ 无显著差异 $P>0.05$
		5	514	206	20.56	8.24	16.60	7.44	
		6	453	164	18.12	6.56	14.16	5.76	
	后 续 液	4	208	76	8.32	3.04	4.36	2.24	
		5	102	147	4.08	5.88	0.12	5.08	
		6	126	27	5.04	1.08	1.08	0.28	
对照液: 870717					c	d			
10%葡萄糖注射液					3.96	0.80			

表 5

平均微粒数种类	开放式输液法微粒数		密闭式输液法微粒数	
	10~25 μm	$\geq 25\mu\text{m}$	10~25 μm	$\geq 25\mu\text{m}$
$\bar{x}$ 对照液 (每ml中平均微粒数)	3.96	0.80	3.96	0.80
$\bar{x}$ 加药液 (每ml中平均微粒数)	6.61	5.49	6.61	5.49
$\bar{x}$ 开放式 (初始液 + 后续液中, 每ml微粒数)	1.45	2.23		
$\bar{x}$ 密闭式 (初始液 + 后续液中, 每ml微粒数)			7.67	5.13
加合: $\Sigma\bar{x} = \bar{x}_{对照} + \bar{x}_{加药} + \bar{x}_{开放密闭}$	12.02	8.52	18.24	11.42
500毫升药液微粒平均数之和, $\Sigma\bar{x} \times 500$	6010	4260	9120	5710
500ml中总微粒数,	10270		14830	
$500(\Sigma\bar{x}_{10\sim 25\mu\text{m}} + \Sigma\bar{x}_{\geq 25\mu\text{m}})$				
大于对照液微粒总数倍数	4.32倍		6.23倍	

最好在净化工作台上。②输注过程需往点滴瓶中补充液体时,不应把盖全部打开,尽量少使药液暴露于外界空气中。(特别是病房)。③注意所加药物的浓度、溶解度及输注的滴速。

3. 输液方法的影响 (i)两种方法的初始液与对照液相比均有显著性差异。特别是格栅滤膜上可见到大于 $50\mu\text{m}$ 的网状或絮状红棕色块状物,可能为管道脱落物。而后续液与对照液相比无显著性差异,故建议在输液前,先从针头处放出 $25\sim 50\text{ml}$ 少量液体以冲洗一下管道,以减少微粒数。(ii)密闭式比开放式输液法所带入的微粒数明显增多。考虑为①输液管道冲洗不净,老化未及时更换而使脱落物增多。②与外界相连的通气管口,只包有二层纱布,不能阻止一些小微粒进入液体。③胶塞的影响^[4]:各种胶塞在配方中添加了许多不溶及可溶性物质,在高温灭菌后均易脱落进入水中,其中不溶性的成为微粒,可溶性的如锌、钙离子等则与促进剂—M(含巯基)结合,逐渐形成不溶性微

粒。故常在胶塞上衬以薄膜以防微粒脱落。使用密闭法时,针头刺破胶塞及薄膜后,使药液能接触到胶塞,尤其是需长时间的输液,无疑会使微粒数剧增,比较两法的后续液 t 值,密闭法大于开放法。故建议,尽量采用开放法及采用终端过滤器^[5],以减少微粒数。

4. 生产过程的影响 主要表现在对照液的微粒数。应按照卫生部颁布的《药品生产质量管理规范》中有关规定不断改进生产工艺,选择质量较高的胶塞(可塑性强,针刺后不易掉渣)、涤纶薄膜改善生产条件和卫生条件,提高大输液瓶壁洁净度,以使原大输液本身微粒数(即对照液中),尽量减到最低程度。

参 考 文 献

- [1] 王鸿辰: 药学通报, 14(2):70 1979
- [2] 中国药典 1985年版 附录 44页
- [3] 高等数学 全国高等医学院药学教科书 下册。
- [4] 胡长鸿: 中国医院药学杂志 3、99、1985
- [5] 李文钧: 中国医院药学杂志 10、450、1987