

临床药师对1例静脉输液中不明絮状物的分析

韩毓博^{1*},程指民²,刘艳^{1,3},李湘晖^{1,3#}(1.哈尔滨医科大学附属第二医院药学部,哈尔滨 150086;2.黑龙江农垦九三局中心医院骨科,黑龙江嫩江 161441;3.黑龙江普通高校药物研究重点实验室,哈尔滨 150086)

中图分类号 R969.2;R969.3 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)14-1339-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.14.36

摘要 目的:通过分析1例马来酸桂哌齐特输液中不明絮状物进而解决用药纠纷,为临床药师参与临床用药实践提供新思路。方法:将马来酸桂哌齐特输液过程中出现的不明絮状物在无菌条件下分离,分别利用营养琼脂低温培养,倒置显微镜下形态观察,以及低温干燥后进行红外光谱扫描等手段,确定絮状物成分,并分析原因。结果:红外光谱分析显示该絮状物具有糖类、蛋白质、脂肪酸和核酸的典型结构特征。琼脂培养基也培养出了成簇的丝状真菌,倒置显微镜下可见该培养物与不明絮状物性状相同,均现黑色交错丝状菌丝,其上还有膨出的孢子,进而从形态学上进行了辅助证明。该絮状物为真菌。结论:为避免临床输液意外,每组药物输注间歇应当冲管,同时推荐使用精密过滤输液器。

关键词 临床药师;用药纠纷;静脉输液;丝状真菌

Analysis of a Case of Unknown Floss in Intravenous Drug Infusion by Clinical Pharmacists

HAN Yu-bo¹, CHENG Zhi-min², LIU Yan^{1,3}, LI Xiang-hui^{1,3}(1. Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. Dept. of Orthopedics, Center Hospital of Heilongjiang Provincial Agricultural Reclamation Nine-three Bureau, Heilongjiang Nenjiang 161441, China; 3. Key Laboratory of Drugs Research in Universities and Colleges of Heilongjiang Province, Harbin 150086, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide new strategy for clinical pharmacists participating in clinic medication practice to deal with medication dispute caused by unknown floss in infusion of cinepazide maleate. **METHODS:** The unknown floss was isolated during infusion of cinepazide maleate under sterile condition, and then cultured in agar medium under low temperature. The unknown floss was observed under inverted microscope, and the components were determined by infrared spectroscopy scanning after low temperature drying. The components of unknown floss were determined, and its reasons were analyzed. **RESULTS:** Infrared spectroscopy scanning showed that the floss displayed classic structural characteristics of saccharide, protein, fatty acid and nucleic acid. Clustering filamentous fungi were seen in the agar culture. Both the floss and the floss culture showed black cross-linked hypha with torous spores under the microscope. The morphology observation assisted to prove that fungi contamination existed in the cinepazide maleate infusion. The unknown floss was fungi. **CONCLUSIONS:** In order to avoid infusion accident, precision filter infusion set should be used and the infusion tube should be rinsed routinely in the interval of two infusions.

KEY WORDS Clinical pharmacist; Medication dispute; Intravenous infusion; Filamentous fungi

近年来,输液问题已跻身于最为突出的医疗滥用问题的行列,引起社会各界广泛而强烈的关注。据统计,发达国家的医院输液比例约占住院患者的45%,而我国有些医院的输液比例高达90%以上;发达国家门诊输液比例只有5%,而我国则高达50%^[1]。由于静脉给药是医疗工作的主要内容之一,至少占据护士日常工作量的75%,因此,静脉输液也是医患纠纷最多的环节,需要不断的探索和改进^[2]。临床药师如果能灵活利用所学专业知 识,积极参与用药实践,协助护士解决用药纠纷,将为临床药师工作模式提供新的思路。下面将就我院临床药师通过对1例静脉输液中的不明絮状物分析进而解决的用药纠纷介绍和讨论。

1 资料与方法

1.1 材料

*药师。研究方向:临床药学。电话:0451-86605584。E-mail: hanyubo881@126.com

#通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药动学。电话:0451-86605953。E-mail:xianghuili@sina.com

穿心莲内酯注射液(商品名:喜炎平,规格:2 ml:50 mg,批号:20120430)由江西青峰药业有限公司生产;马来酸桂哌齐特注射液(商品名:克林澳,规格:2 ml:80 mg,批号:20110905)由北京四环生物制药有限公司生产;5%葡萄糖注射液(GS)(批号:120509C4)由哈尔滨三联药业有限公司生产;营养琼脂培养基(批号:101130)由北京三药开发科技公司生产。SYQ-PT-20X-76型精密过滤输液器(过滤介质孔径:3 μm)由北京伏尔特技术有限公司生产。E100光学显微镜(日本尼康)、GENESIS II型红外光谱仪(美国热电Mattson公司)。

1.2 病例资料

患儿,男性,8岁,体质量25 kg,身高140 cm。因头痛、发热3 d入我院。该患儿入院前3天出现无明显诱因的头痛(呈阵发性,部位不确定),伴发热,最高体温38.8℃,口服退热药可退热,但体温复升,呕吐胃内容物1次,非喷射性,无咖啡样物,在家未作特殊治疗。患儿自病后精神不振,食欲下降,偶恶心,无咳嗽,无抽搐,无皮疹,尿量可,便略稀,血压115/75 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),脉搏80次/min,呼吸20次/min。辅助

检查:脑电地形图异常,示慢波增多;血常规:白细胞(WBC) $19.67 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞百分比(N%) 86.74%;超敏C反应蛋白:2.4 mg/L;头部CT未见异常。入院诊断为脑炎。

患者入院后经验给予抗炎、降颅内压和营养神经等对症治疗,主要治疗药物及输注顺序为:注射用头孢唑肟钠(1.25 g+5% GS 100 ml, bid, ivgtt)→穿心莲内酯注射液(5 ml+5% GS 100 ml, qd, ivgtt)→马来酸桂哌齐特注射液(2 ml+5% GS 100 ml, qd, ivgtt)。该方案治疗效果明显,患儿精神状态好转。第4日,在刚刚输注马来酸桂哌齐特输液时,患儿家属发现输液器莫非氏滴壶及滤膜前段输液管中有散在白色絮状物(见图1)。护士立即给予停止输注,并强调调药时未发现此絮状物,为此求助于临床药师,希望能够帮助查明该絮状物的成分,明确是否由药物配伍引起,进而给此例护患纠纷以合理解释。

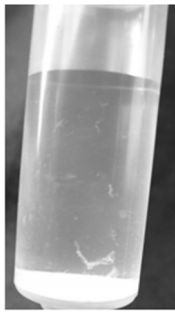


图1 马来酸桂哌齐特输液中白色絮状物

Fig 1 White floss observed in the infusion of cinepazide maleate

1.3 方法
1.3.1 明确营养琼脂培养絮状物是否为微生物污染。无菌操作条件下取白色絮状物,置于普通营养琼脂培养基上,有氧条件下, $(28 \pm 1)^\circ C$ 温箱内培养5 d,观察是否有微生物生长。同时,取白色絮状物置于载玻片上,加适量5% GS 稀释,盖上盖玻片,排除气泡, $\times 40$ 显微镜下直接观察,并与培养物进行形态学异同的鉴定。

1.3.2 模拟临床配液,观察各注射液配伍前后 pH 值及外观变化。按临床配液顺序,取与患儿使用药物相同的各批号药品进行配制,测定絮状物所在溶液、5% GS、穿心莲内酯注射液、马来酸桂哌齐特注射液、穿心莲内酯和马来酸桂哌齐特注射液混合液的 pH 值,并进行8 h的外观观察,观察配伍前后注射液的变化,能否重现临床现象等。

1.3.3 红外光谱扫描鉴定絮状物成分。将白色絮状物分离,并置于干燥器中干燥。取已干燥样品置玛瑙研钵中,加入干燥的溴化钾细粉约200 mg,充分研磨混匀,移置于直径约13 mm的压模中,使铺布均匀,抽真空约2 min后,加压至0.9 GPa,保持3 min,除去真空,取出制成的供试片。目视供试片均匀透明,无明显颗粒后,将供试片置于GENESIS II型红外光谱仪的样品光路中,并扣除同法制成的空白溴化钾片的背景,录制光谱。光谱仪分辨率 $4 cm^{-1}$,信噪比 $> 20\ 000:1$,扫描32次。

2 结果

2.1 配伍前后各注射液 pH 值及外观变化结果

测定各注射液及絮状物所在溶媒 pH 数值详见表1。按临床配液方法,穿心莲内酯和马来酸桂哌齐特注射液混合液的 pH 值未有明显变化,且均在正常输液要求范围之内;同时,将

混合液进行8 h的外观观察未能重现临床现象。

表1 各注射液 pH 测定结果

Tab 1 pH value of the injections

注射液组分	pH 值
絮状物所在溶媒	4.38
5% GS	4.50
穿心莲内酯注射液+5% GS(A)	4.50
马来酸桂哌齐特注射液+5% GS(B)	4.30
A+B混合液(1:1)	4.33

2.2 营养琼脂培养及显微镜观测结果

无菌条件下分离的白色絮状物,在 $(28 \pm 1)^\circ C$ 条件下培养5 d,普通营养琼脂培养基上长出成簇的丝状真菌(见图2)。继续培养5 d进行显微镜下直接观察,与马来酸桂哌齐特输液中的絮状物进行对比,二者镜下均现黑色交错丝状菌丝,其上中间还有膨出的孢子,进而从微观角度进行了辅助说明(见图3、图4)。

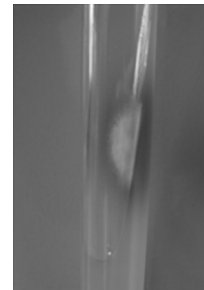


图2 营养琼脂培养基培养出的丝状真菌

Fig 2 Filamentous fungi on the agar culture medium

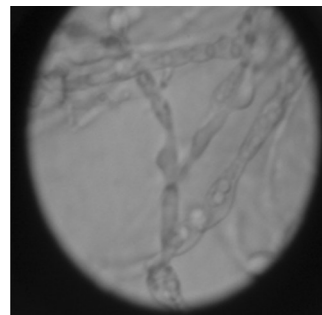


图3 絮状物的镜下形态 ($\times 40$)

Fig 3 Morphology of the floss ($\times 40$)

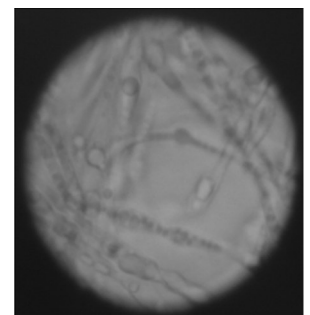


图4 琼脂培养物的镜下形态 ($\times 40$)

Fig 4 Morphology of the cultures on agar medium ($\times 40$)

2.3 红外光谱扫描结果

该白色絮状物红外光谱(见图5)能反映出微生物自身脂肪酸、各种膜和细胞壁组分的亲水亲脂分子的信息。结果,该絮状物具有糖类、蛋白质、脂肪酸和核酸的典型结构特征^[3-4]: $567 cm^{-1}$ 峰值所处的吸收带可归属于蛋白质酰胺 VI 带 $C=O$ 的面外弯曲振动; $720 cm^{-1}$ 峰值所处的吸收带可归属于蛋白质酰胺 N-H 的面外弯曲振动; $1\ 160 cm^{-1}$ 峰值所处的吸收带具有多糖糖中 $C-O(H)$ 伸缩振动特征; $1\ 384 cm^{-1}$ 和 $1\ 461 cm^{-1}$ 谱峰可分别归属于蛋白质分子中甲基的对称和反对称弯曲振动峰; $1\ 627 cm^{-1}$ 峰值所处的吸收带可归属于蛋白质酰胺 I 带 $C=O$ 的伸缩振动; $1\ 712 cm^{-1}$ 和 $1\ 746 cm^{-1}$ 谱峰可归属于微生物细胞膜磷脂结构中 $C=O$ 的伸缩振动; $2\ 854 cm^{-1}$ 和 $2\ 925$

cm^{-1} 谱峰则是典型的脂碳链($-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}^-$)的C-H键的伸展振动吸收带;3 419 cm^{-1} 附近范围强宽谱峰为缔合的O-H、N-H键的伸缩振动吸收,可来自多糖、脂肪酸、核酸和蛋白质等组分的贡献^[5-6]。

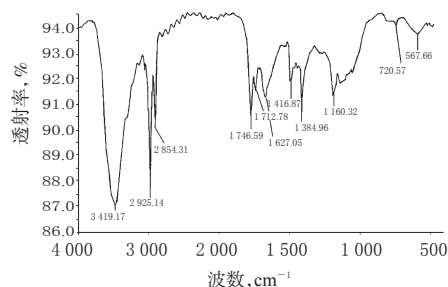


图5 白色絮状物的红外光谱图

Fig 5 IR spectrum of the white floss

综上所述,本例用药纠纷所涉及马来酸桂哌齐特注射液中的白色絮状物系丝状真菌污染,并非穿心莲内酯和马来酸桂哌齐特注射液的配伍产物。

3 讨论

随着社会的发展和人民生活水平的提高,人们对生命健康和医疗服务质量的要求也随之增高,医疗纠纷成了如今医院投诉的热点。尤其是面对与药物相关的纠纷时,临床药师往往被推到最前沿,要求来解答医、护、患的种种疑问。

本例用药纠纷中,4 d中患儿治疗用药的输注顺序未变,序贯输液,中途无冲管,一直未见不良反应,并且患儿症状和精神状态明显好转。同时,该病区其他使用相同药物、相同输注顺序者未出现此现象。

我们首先询问各级不良反应中心和厂家,排除该患儿输注的所有注射液(同批次)的药品质量问题。由于药物常温常压下发生的化学反应常为离子交换、络合、酸碱中和等反应,氧化还原反应的可能性微乎其微;且该絮状物的外观像一条条细丝状物的组合,不像发生通常化学反应产生的沉淀(颗粒状),因此,高度怀疑其有细菌或真菌污染的可能性。无菌环境下分离该絮状物,低温有氧环境下培养;再将其余絮状物分离进行镜下直接观察和红外光谱扫描,最终证明该絮状物为真菌污染。

同时也进行了简单的配伍实验,观察穿心莲内酯和马来酸桂哌齐特注射液配伍前、后溶液pH值的变化,颜色、产气及沉淀产生的情况,排除了化学不宜配伍的可能性。与正常注射液对比,污染液pH值未发生显著改变,真菌污染可能处于初期,酸败和产生有毒代谢产物的可能性也很小。该例患儿经过临床密切观察,未出现真菌继发感染,也未发生任何不良反应,最终在医护人员的悉心照料下,痊愈出院。

分析认为,穿心莲内酯注射液使用溶媒5%GS被真菌污染的可能性最大。因为5%GS,尤其是PVC袋装注射液,在储存或运输过程易发生漏气现象,为真菌生长提供了良好的生长环境,较轻的染菌肉眼也很难觉察。并且生产厂家常用的检菌方法(显微镜检查法、斜面培养检查法、肉汤培养基检查法)只能检查

杂菌浓度较大的菌落(1个/ml),如果菌落浓度低,也可能造成漏检。这些因素均会给最终使用带来极大的麻烦。

由于丝状真菌菌丝较粗(直径 $\geq 3 \mu\text{m}$)且长,本例纠纷所用精密过滤输液器的过滤介质孔径 $\leq 3 \mu\text{m}$,基本上能将其全部阻隔。当穿心莲内酯注射液输注完成时,莫非氏滴壶及滤膜前段输液管中丝状真菌被虑过而达到最高浓度,肉眼不能分辨;但遇到下一组盐类药物(马来酸桂哌齐特)时,则发生膜表面电荷中和而聚集,出现肉眼可见不明絮状物,这往往被误认为由配伍原因引起。

在临床繁忙的输液过程中,难免因各种原因引发患者及家属的不满,为了最大限度地防止类似纠纷的发生,临床输液应尽量选择安装有终端滤器的精密过滤输液器;它可以截留任何途径污染的输液微粒,是解决微粒危害的最理想措施。2011美国INS《输液治疗护理实践标准》建议:输入非脂类液体时,应使用带有直径为0.2 μm 孔隙过滤膜的过滤器;输入脂类或全营养液时,应使用带有直径为1.2 μm 孔隙过滤膜的过滤器,这样可以有效祛除细菌及颗粒并能消除液体中的气泡^[7]。我国临床常用普通输液器过滤介质孔径为7~15 μm ,精密过滤输液器过滤介质孔径则通常为0.2~5 μm 。正常成人毛细血管直径为6~8 μm ,儿童特别是婴幼儿的血管比成人更细为3 μm ,药液中的不溶性微粒对他们造成的危害更直接、更显著^[8]。由于不溶性微粒是引起末梢血管栓塞、组织肉芽肿、动脉炎,甚至是肿瘤等医源性疾病的重要原因,所以,如果患者经济条件许可,建议应尽量使用精密过滤输液器,同时也希望这种输液器能早日纳入“医保”报销范围,以提高我国医疗服务质量。

参考文献

- [1] 张苒青.PIVAS建设项目的质量管理研究[D].哈尔滨:哈尔滨工程大学,2008.
- [2] 郭婷,李蓉萍.科室与静脉配制中心配液流程设计及应用效果[J].全科护理,2009,7(12):3337.
- [3] 慈云祥,臧凯赛,高体育.几种微生物的红外光谱研究[J].高等学校化学学报,2002,23(6):1047.
- [4] Ngo-Thi NA, Kirschner C, Naumann D, et al. Characterization and identification of microorganisms by FT-IR microspectrometry[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2003(661/662):371.
- [5] 代群威,董发勤.FTIR技术在几株细菌鉴定中的应用[J].西南科技大学学报,2009,24(1):114.
- [6] 李湘晖,田甜,许世伟,等.2例肌苷葡萄糖注射液配药后不明絮状物的红外光谱分析[J].中国药房,2011,22(1):92.
- [7] 张舰娟.INS:静脉输液护理实践标准:导管维护:冲管与封管部分[J].中华临床营养杂志,2011,19(3):195.
- [8] 杨训,郭红,马丽丹.半开放式静脉输液器2种排气方式对药液中不溶性微粒污染的影响[J].中国药房,2011,22(37):3551.

(收稿日期:2012-10-23 修回日期:2012-12-25)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅