

引用本文:宗留留,老东辉,沈艺,等.静脉用药调配中心调配环境微生物动态监测数据的统计分析[J].安徽医药, 2023, 27(9):1886-1889.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.043.



◇ 医院药学 ◇

静脉用药调配中心调配环境微生物动态监测数据的统计分析

宗留留¹,老东辉¹,沈艺²,杨蕴智¹,张建中^{1,2},李晓宇¹,吕迁洲¹

作者单位:¹复旦大学附属中山医院药剂科,上海 200032;²上海市老年医学中心药剂科,上海 200237

通信作者:张建中,男,主任药师,研究方向为临床药学,Email:zhang.jianzhong@zs-hospital.sh.cn

基金项目:复旦大学附属中山医院管理科学基金(2020ZSGL11)

摘要: 目的 为静脉用药调配中心(PIVAS)调配环境微生物动态监测提供控制限度制订方法和合适的限度值。方法 使用复旦大学附属中山医院东院区静脉用药调配中心 2018 年 4 月至 2021 年 3 月调配环境微生物监测数据建立数据库,利用参数模型、阈值法及公差限制法等统计分析方法分别构建控制限度。通过应用效果的覆盖率误差及警报频率,评价限度制订的合理性以确定最佳方法。结果 除参数模型外,阈值法与公差限制法成功构建了 PIVAS 调配环境微生物动态监测的控制限度。阈值法:A 级操作台沉降菌警戒限为 0.67、纠偏限为 <1; A 级操作台浮游菌警戒限为 0.5、纠偏限为 <1; C 级调配间沉降菌警戒限为 2.75、纠偏限为 3.51; C 级调配间浮游菌警戒限为 5.18、纠偏限为 6.29; 在应用中警报 13 次(频率为 5.47%),覆盖率误差为 1.88%。公差限制法:A 级操作台沉降菌警戒限为 <0.95、纠偏限为 <0.99; A 级操作台浮游菌警戒限为 <0.95、纠偏限为 <0.99; C 级调配间沉降菌警戒限为 47.5、纠偏限为 49.5; C 级调配间浮游菌警戒限为 95、纠偏限为 99; 在应用中警报 1 次(频率为 0.47%),覆盖率误差为 2.58%。结论 阈值法确定的控制限度可行性较强、灵敏度高,可作为 PIVAS 调配环境动态微生物控制限度的制订方法。

关键词: 环境微生物学; 投药,静脉内; 静脉用药调配中心; 微生物监测,动态监测; 控制限; 纠偏限; 统计分析

A statistical analysis of microbiological dynamic monitoring data in the PIVAS deployment center

ZONG Liuliu¹, LAO Donghui¹, SHEN Yi², YANG Yunzhi¹, ZHANG Jianzhong^{1,2}, LI Xiaoyu¹, LYU Qianzhou¹

Author Affiliations:¹Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

²Department of Pharmacy, Shanghai Geriatric Medical Center, Shanghai 200237, China

Abstract: Objective To provide control limit formulation methods and appropriate limit values for microbiological dynamic monitoring in the deployment center for Pharmacy Intravenous Admixture Services (PIVAS). **Methods** A database was established using microbiological monitoring data, which were obtained from the deployment center for PIVAS in the East Campus of Zhongshan Hospital affiliated to Fudan University from April 2018 to March 2021. The control limits were constructed separately using statistical analysis methods such as parametric model, threshold method and tolerance limit method. The reasonableness of the limit formulation was evaluated to determine the best method by applying the coverage error calculation of the effect and frequency of alarms. **Results** In addition to parametric model, threshold method and tolerance limit method were successfully used to establish the microbiological dynamic control limits for the PIVAS deployment center. The control limits determined by threshold method were as follows: the alert limit for settling microbe at the A-class operation table was 0.67 and action limit was less than 1; the alert limit for airborne microbe at the A-class operation table was 0.5 and the action limit was less than 1; the alert limit for settling microbe at the C-class deployment room was 2.75 and the action limit was 3.51; the alert limit for airborne microbe at the C-class deployment room was 5.18 and the action limit was 6.29. There were 13 alarms in the application (frequency being 5.47%), and the coverage error was 1.88%. The control limits determined by tolerance limit method were as follows: the alert limit for settling microbe at the A-class operation table was less than 0.95 and action limit was less than 0.99; the alert limit for airborne microbe at the A-class operation table was less than 0.95 and the action limit was less than 0.99; the alert limit for settling microbe at the C-class deployment room was 47.5 and the action limit was 49.5; the alert limit for airborne microbe at the C-class deployment room was 95 and the action limit was 99. There was 1 alarm in the application (frequency being 0.47%), and the coverage error was 2.58%. **Conclusion** The control limit determined by the threshold method has greater feasibility and higher sensitivity, which can be used as a method to formulate the dynamic microbial control limit in PIVAS deployment center.

Key words: Environmental microbiology; Administration, intravenous; Pharmacy intravenous admixture services; Microbiologi-

cal monitoring, dynamic monitoring; Alert limit; Action limit; Statistical analysis

静脉用药调配中心(PIVAS)的调配环境是典型的受控环境,其中微生物污染指标是调配环境管理的重要控制参数^[1]。基于历史监测数据发现,微生物污染水平存在大大低于相关规范上限标准的现状^[2],而传统“超限管理”模式则会造成环境监测数据信息的浪费,特别是异常值信号得不到解读。为此,相关文件明确规定了基于环境质量特性的警戒限、纠偏限的建立要求,以便不断审查,及时警觉并采取纠正措施,从而确保洁净室微生物监控过程维持在统计学受控状态^[3-4]。

通常,纠偏限由监管或行业指南驱动,警戒限由历史环境监测数据的分析驱动,同时纠偏限与警戒限的制订与应用应保持一致性。查阅国内外相关法规及文献,发现对于微生物数据控制限度的制定方法目前可以归纳有3种^[5-7]。第1种参数模型,其原理是分析数据分布特征(如正态分布、泊松分布、负二项分布、伽马分布、指数分布等)并利用概率密度制定控制限^[7-8];第2种阈值法(百分位函数法),其原理是将所有数据排序,取百分位数作为控制限^[9];第3种公差限制方法,根据标准值的百分比作为控制限^[5]。但目前对于限度设置的最佳方法尚未达成共识,主流思想是基于数据特征选择最适合的统计分析方法^[7]。然而,PIVAS调配环境的微生物数据特征尚未有见报道。而微生物数据普遍被认为具有非正态性、包含零、高度分散以及可用性差等特性^[8],为限度制定带来极大的挑战。

基于上述两点,本研究的目的是首先了解PIVAS调配环境动态质量特征;其次试图基于PIVAS调配环境微生物动态监测数据特征,借助统计分析软件建立控制限度(警戒限、纠偏限)设置方法,从而实现快速识别可能出现的异常原因的应用价值。

1 资料与方法

1.1 数据收集 收集复旦大学附属中山医院东院区静脉用药调配中心2018年4月至2021年3月调配环境微生物监测数据,按月份固定间隔抽取建立数据库。微生物监测采用动态监测模式(即在操作人员进入调配环境开始加药混合调配时开始采样,直至清场前结束),具体方法依据文献^[2]进行。

1.2 数据预处理 依据洁净级别和采样方法,数据库中数据分为四组(A级操作台沉降菌、A级操作台浮游菌、C级调配间沉降菌、C级调配间浮游菌)并整理至Excel。

1.3 限度制定方法 参照图1方法分别对各组数据进行控制限度的制订。**①参数模型:**利用Minitab数据统计分析软件中的“个体分布识别”对各组数据进行14种分布(包含Johnson变换和Box-Cox变换)拟合,当 $P>0.05$ 提示分布拟合较好。当数据服从正态分布时,采用均值加2倍标准差作为警戒限,均值加3倍标准差作为纠偏限;服从其他分布则根据其概率密度设置限度(如90%作为警戒限,95%作为纠偏限)。**②阈值法:**利用Excel中的PERCENTILE功能对各组数据进行分析,以95分位数作为警戒限,99分位数作为行动限。**③公差限制法:**通过计算规范上限标准的95%作为警戒限,99%作为纠偏限。

1.4 应用效果评价 利用2021年4月至2022年3月调配环境微生物数据,计算控制限度下的覆盖率,将其与构建百分比进行比较以计算覆盖率误差。通过应用中的覆盖率误差、警报频率等指标评价控制限度制订方法的合理性。覆盖率误差百分比 $\delta=(\text{控制限度对应用数据的覆盖率}-\text{控制限度构建的百分比})\times 100\%$, δ 越小,说明控制限度制订方

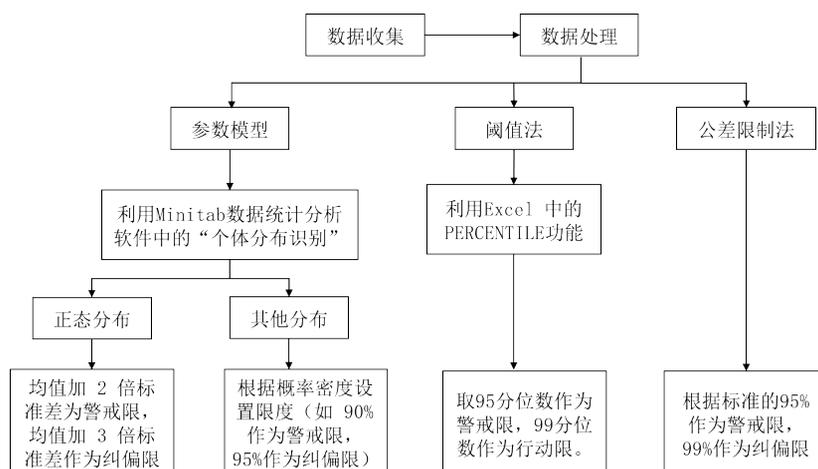


图1 限度设置方法

法越合理。

2 结果

2.1 调配环境微生物污染水平评估结果 结果共计720次,经判定均未超标,合格率为100.00%。结果(图2)显示:A级操作台微生物动态数据处于0、0.33、0.5、0.67四个数值间跳动,调配间微生物数值远低于法规规定的上限。分析认为PIVAS调配环境具有很低的污染率并维持低水平的微生物污染,故有必要对PIVAS调配环境制订适宜的控制限度以便及时发现异常。

2.2 参数模型结果 拟合结果(表1)显示:PIVAS调配环境微生物监测数据无法拟合任何一项分布(包括Box-Cox变换和Johnson变换),说明无法进行参数模型构建控制限度。

表1 微生物动态监测数据拟合优度检验

参数模型	A级操作台	A级操作台	C级调配间	C级调配间
	沉降菌组	浮游菌组	沉降菌组	浮游菌组
正态	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
Box-Cox变换	①	①	①	①
Johnson变换	①	①	①	①
对数正态	①	①	①	①
3参数对数正态	②	①	②	②
指数	①	①	①	①
2参数指数	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
Weibull	①	①	①	①
3参数Weibull	<0.005	①	<0.005	<0.005
最小极值	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
最大极值	<0.010	<0.010	<0.010	<0.010
Gamma	①	①	①	①
3参数Gamma	②	①	②	②
logistic	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
对数logistic	①	①	①	①
3参数logistic	②	①	②	②

注:①示无法拟合。②示Minitab无法计算3参数分布的P值,通过与2参数分布比较的极大似然比P来估算3参数的拟合效果。

2.3 阈值法结果 在阈值法构建过程中,A级操作台阈值法初始估算的警戒限与纠偏限为同一数值,这是由于数据可用性差造成的,故纠偏限调整为法规推荐的微生物控制限度。阈值法最终成功构建了控制限度,控制参数在0.50~6.29,限度范围相对较窄。见表2。

表2 微生物控制限度运算结果

组别	阈值法		公差法	
	警戒限	纠偏限	警戒限	纠偏限
A级操作台沉降菌组(CFU/皿)	<0.67	<1.00	<0.95	<0.99
A级操作台浮游菌组(CFU/m ³)	<0.50	<1.00	<0.95	<0.99
C级调配间沉降菌组(CFU/皿)	2.75	3.51	47.50	49.50
C级调配间浮游菌组(CFU/m ³)	5.18	6.29	95.00	99.00

2.4 公差限制法结果 公差限制法成功构建了控制限度,控制参数在0.95~99.00,限度范围相对较宽,见表2。

2.5 控制限度应用效果评价 阈值法与公差限制法的覆盖率误差结果显示,阈值法明显优于公差限制法。见表3。此外,公差限制法仅警报了1次(概率为0.47%),未能实现对异常值的警报作用;阈值法警报了13次(概率为5.47%),基本覆盖了异常值的警报,灵敏性相对较强,可及时提醒异常状态的出现。见图3。总体而言,阈值法构建的控制限度实用性强,较为合理。

表3 控制限度的覆盖率误差比较/%

项目	阈值法		公差法	
	警戒限	纠偏限	警戒限	纠偏限
覆盖率	98.33	99.58	99.58	99.58
构建百分比	95	100	95	99
误差	3.33	0.42	4.58	0.58
平均误差	1.88		2.58	

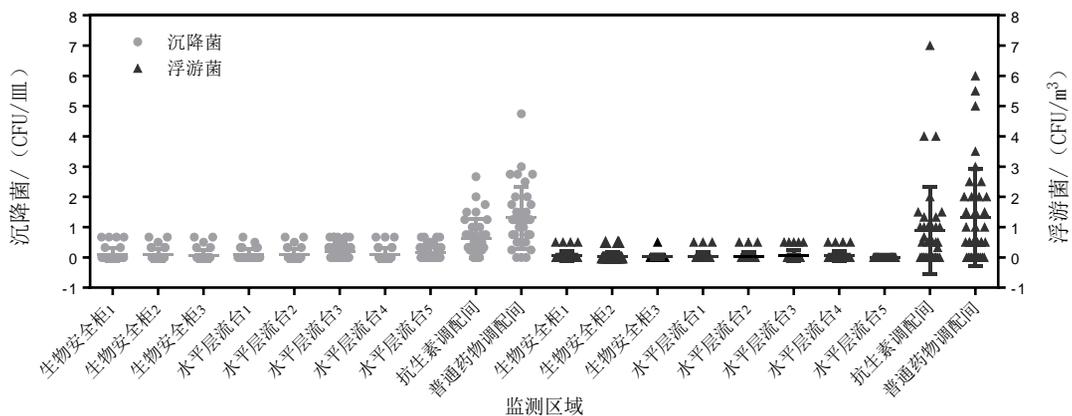


图2 静脉用药调配中心(PIVAS)调配环境微生物动态监测结果

3 讨论

空气环境管理是 PIVAS 调配生产过程监控的重要环节^[10],国内研究默认参照执行的标准是 GB/T 16293-2010 和 GB/T 16294-2010。然而,标准推荐的限度是固定,没有考虑到每种生产线或产品类型的独特性^[8]。因此,本研究首先对 PIVAS 调配环境微生物污染水平进行了分析,当然监测结果离不开一系列改善卫生状况措施的实施:由于成品输液为最终非灭菌产品,C 级调配间作为 A 级操作台的背景,理论应当维持在较低的微生物浓度。故在调配流程中通过对物料数量进入的限制、风淋门风淋清洁、紫外灯消毒、人员走动控制等措施的设计以保障调配间微生物污染控制在较低水平。而 A 级环境要求培训合格人员才能进行无菌配置的上岗操作,避免操作台堆积无关物品、药品手套不消毒等现象在 A 级环境中出现。总体而言,调配间的微生物污染控制在稳定的低水平上;但 A 级操作台频繁检出微生物一直是质检部门的困扰,该结果与沈国荣等^[11]研究相一致,调查发现人员行为属性是主要的影响因素。因此,基于环境特征及管控需求,本研究首次尝试为 PIVAS 调配环境微生物动态监测添加基于历史数据特征确定的控制限度,以监测微生物数据是否保持在预期范围内,从而实现快速发现异常的目的,对环境监测具有重要的指导意义。

警戒限与纠偏限的制定原则是以检测结果出现的概率作为判定依据,其核心原理都是小概率事件原理^[6]。通常 1% 和 5% 小概率事件视作不可能发生而常被使用,但有学者根据三西格玛规则精确换算出控制限度的百分位(97.5th 为警戒限、99.85th 为纠偏限、)^[12],对此本研究同样进行了估算,应用结果与 95th 和 99th 相比,虽然限度变宽但具有相同的灵敏度。总之,概率密度的选择并不绝对,应根据自身情况制订并确保设置的合理,避免频报或漏报现象的出现。本研究对控制限度的应用策略是:超过警戒限时,并不采取行动但予以跟进,并且比平时更密切地监控该样本站点,一旦连续两次超过警戒限则被视为超过纠偏限;超过纠偏限时,进行调查以确定污染源并评估偏移的关键性,基于评估采取适当的纠正措施,以减轻污染风险并降低环境中微生物的水平。

本研究利用阈值法和公差限制法均成功构建了 PIVAS 调配环境动态微生物控制限度,但实践证

明阈值法相对于公差限制法,覆盖率误差较低且基本可以覆盖异常值的警报,具有灵敏性强的优势,值得推广。然而本研究还存在一定的局限性,即样品数据量总体偏少且可用性差,导致控制限度水平可能偏高。为此,这项研究还须继续跟踪 PIVAS 调配环境微生物数据以建立稳健的低水平控制限。

(本文图 3 见插图 9-4)

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅.国家卫生健康委办公厅关于印发静脉用药调配中心建设与管理指南(试行)的通知;国卫办医函[2021]598号[A/OL].(2021-12-10)[2022-01-20].https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-12/21/content_5663666.htm.
- [2] 郑丽红,宗留留,张建中.PIVAS 洁净区空气微生物动态变化的两种监测方法应用比较[J].中国医院药学杂志,2020,40(11):1261-1263.
- [3] 中华人民共和国卫生部.药品生产质量管理规范(2010年修订);卫生部令第79号[A/OL].(2011-01-17)[2022-01-20].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>.
- [4] PARENTERAL DRUG ASSOCIATION THE. Technical report No.59: utilization of statistical methods for production monitoring parenteral drug association [R/OL]. [2020-12-21].<https://www.pda.org>.
- [5] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.药品GMP指南:无菌药品[M].北京:中国医药科技出版社,2011:347-349.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.药品GMP指南:质量控制实验室与物料系统[M].北京:中国医药科技出版社,2011:296.
- [7] PARENTERAL DRUG ASSOCIATION THE. Technical report No.13(revised 2014): fundamentals of an environmental monitoring program [R/OL]. [2020-12-21].<https://www.pda.org>.
- [8] GORDON O, GOVERDE M, PAZDAN J, et al. Comparison of different calculation approaches for defining microbiological control levels based on historical data[J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2015, 69(3): 383-398.
- [9] NOVICK SJ, ZHAO W, YANG H. Setting alert and action limits in the presence of significant amount of censoring in data[J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2017, 71(1): 20-32.
- [10] 汤薇薇,周孝山.静脉输液调配环境对药品不良反应的影响[J].安徽医药,2005,9(7):533-534.
- [11] 沈国荣,冉晓军,李芸,等.静脉用药调配中心洁净室环境动态监测实践[J].中国医院药学杂志,2015,35(21):1955-1957.
- [12] GURIJALA KR, BARNETT A. Statistical method for trending of excursions in clean room microbiological monitoring data[J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2021, 75(5): 407-424.

(收稿日期:2022-08-11,修回日期:2022-08-26)