

## 院内培养基灌装试验的文献计量与分析

张鑫悦<sup>1,2</sup>, 王莉<sup>3</sup>, 黄利辉<sup>4</sup>, 赵彬<sup>1\*</sup>, 梅丹<sup>1</sup>

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730; 2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617; 3. 北京大学国际医院 药物临床试验中心 药剂科, 北京 102206; 4. 中国医学科学院医学信息研究所 医学信息资源与知识服务中心, 北京 100020

**【摘要】目的** 研究培养基灌装试验的发展趋势和热点, 为我国医院内无菌操作验证提供参考。**方法** 检索 Embase、PubMed 和 Web of Science 数据库中 2002—2019 年收录的培养基灌装试验的英文文献。使用文献管理软件 EndNote X9 对文献进行处理, 并使用可视化软件 VOSviewer 1.6.13 进行关键词共现图谱分析。**结果** 共检出培养基灌装试验文献 208 篇, 纳入有效文献 73 篇。从 2012 年起相关文献的数量增长较多; 国家方面, 以美国、意大利、法国、德国和瑞士发文量多; 杂志方面, *European Journal of Hospital Pharmacy* 发文量最多; 作者方面, Bonnabry 为该领域的活跃作者; 高频关键词显示以“放射性”“机器人”“模拟”“配制”“资格”为近年来培养基灌装试验领域研究的热点。**结论** 通过研究培养基灌装试验的发展趋势和研究热点, 对该领域的科研方向探索和行业规范制定有一定的帮助和借鉴。基于培养基灌装试验对于无菌操作验证的重要性, 我国学者可加强对本主题研究的外文投稿数量, 以期能与同领域研究者相互借鉴、互通有无, 开展深入的探讨, 促进合作, 同时增强国际影响力等。

**【关键词】** 培养基灌装试验; 文献计量学; 热点研究

**【中图分类号】** R95

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)11-0040-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.11.010

## Bibliometric analysis on hospital media fill test

ZHANG Xin-yue<sup>1,2</sup>, WANG Li<sup>3</sup>, HUANG Li-hui<sup>4</sup>, ZHAO Bin<sup>1\*</sup>, MEI Dan<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Clinical Trial Center/Department of Pharmacy, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China; 4. Medical Information Resources and Knowledge Service Center, Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100020, China

**【Abstract】Objective** This study was designed to investigate the development trend and research hot spots of media fill test and to provide reference for validation of aseptic technique in Chinese hospital. **Methods** Searched the English literature of media fill test from 2002 to 2019 in Embase, PubMed and Web of Science databases. The document management software EndNote X9 was used to process the documents. The visualization software VOSviewer 1.6.13 was used for keyword co-occurrence map analysis. **Results** 208 articles were detected and 73 valid articles were included. Since 2012, the number of relevant literatures has increased considerably. United States, Italy, France, Germany and Switzerland were listed as the top 5 countries with the most published literatures; *European Journal of Hospital Pharmacy* had the most related articles. Bonnabry was the most active author in the field of media fill. The key words with high frequency in recent years were “radiopharmaceutical” “robot” “simulation” “compounding” and “qualification”. **Conclusion** In this paper, through the research on the development trend and research hotspot of medium filling test, it provides certain help and reference for the exploration of scientific research direction in this field and the formulation of industry standards. The validation of aseptic technique is important. In order to learn or exchange ideas with global researchers in this field, develop the in-depth discussions, promote cooperation,

\*通信作者: 赵彬, E-mail: ZhaoBin@pumch.cn

and enhance international influence, Chinese scholars could increase the number of submissions by foreign languages on this topic.

**【Key words】** media fill test; bibliometrics; research hotspot

培养基灌装试验,又称培养基模拟灌装试验,是指通过使用含有营养成分的培养基代替药品模拟制备生产过程,并在特定条件培养后检查微生物的生长情况来检测工作人员以及工作环境是否无菌的方法<sup>[1]</sup>。微生物的生长情况可由肉眼检查培养基浑浊度或者使用激光可调性吸收光谱技术或等温微量热法等方法检测<sup>[2]</sup>,该试验可有效验证人员的无菌操作以及环境无菌性。无菌药品生产企业在生产线投产前以及设备设施、生产工艺及人员重大变更后,均需进行培养基模拟灌装试验。《美国药典》第797章要求在医院和卫生保健机构中从事无菌配制的药师和护士等人员,必须通过培养基灌装试验,才可配制无菌制剂(compounded sterile preparations, CSPs)<sup>[3]</sup>。然而目前我国对静脉药物配制中心(pharmacy intravenous admixture services, PIVAS)的配制人员并无相关要求。在无菌药品配制中,严格的无菌技术并确保手卫生、服装、配制工具的无菌性,可减少患者的感染率,甚至可避免其死亡<sup>[3]</sup>。因此,在此背景下,本文拟通过文献计量学方法,从科研文献产出的角度揭示医院范畴培养基灌装试验的研究进展,以期对相关研究和管理工作提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

纳入标准:检索式设定为在PubMed数据库中,以title OR abstract OR keywords为“media fill”;在Embase数据库中,以title OR abstract OR MeSH Term为“media fill”;在Web of Science数据库中,以topic为“media fill”,分别检索2002—2019年收录的培养基灌装试验的英文文献。排除标准:①综述、通讯、专家观点和临床指南类型的文章;②非医院范畴(如药品生产)进行的培养基灌装试验。

### 1.2 方法

将相关文献导入文献管理软件EndNote X9,分别从文献发表时间、来源期刊以及文章第一作者所在国家等方面进行统计,并使用文献计量分析软件

VOSviewer 1.6.13进行关键词共现图谱分析。

### 1.3 统计学方法

描述性地分析文献数量随时间变化的趋势、纳入文献的国家分布、期刊分布、关键词及高频作者等。

## 2 结果

### 2.1 文献检索情况

本次研究共检索出2002—2019年收录的培养基灌装试验的英文文献208篇,经纳排标准筛选及去重处理后共有73篇文献符合要求。

### 2.2 文献数量随时间变化的趋势

医院内培养基灌装试验的文献数量呈逐步上升趋势,从2002年的1篇逐渐上升至2019年的9篇。从2012年起相关文献增长较多,增长至8篇,表明培养基灌装试验已引起业内关注,并逐步发展。

### 2.3 纳入文献的国家分布

不同国家发表文献的数量可在一定程度上体现其发展和重视的程度。发文量排名前5位的国家分别为美国、意大利、法国、德国和瑞士,其中美国占文献总数的23.29%,详见表1。然而,基于上述数据库的检索结果中缺少中国发表的文献。由于文献仅限于英文文献,因此相关的中文、俄文文献等未计入统计。

### 2.4 纳入文献的期刊分布

73篇文献来自于32个期刊,排名前5位的期刊见表2。其中*European Journal of Hospital Pharmacy*占总文献量的9.59%,其次为*Journal of Oncology Pharmacy Practice*、*Clinical and Translational Imaging*、*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*和*American Journal of Health-System Pharmacy*。上述期刊多涉及药房、医院药房和核医学等领域。

### 2.5 纳入文献高频作者分析

作者在领域内发表文献的数量体现一定的影响力。瑞士日内瓦大学医院的Bonnabry教授发表培养基灌装试验文献最多,其5篇文献中有3篇主要与无

表1 不同国家培养基灌装试验文献发表情况

排名	国家	文献篇数	所占比例(%)
1	美国	17	23.29
2	意大利	16	21.92
3	法国	12	16.44
4	德国	7	9.59
5	瑞士	6	8.22
6	荷兰	4	5.48
7	日本	2	2.74
7	匈牙利	2	2.74
8	西班牙	1	1.37
8	丹麦	1	1.37
8	喀麦隆	1	1.37
8	挪威	1	1.37
8	芬兰	1	1.37
8	澳大利亚	1	1.37
8	加拿大	1	1.37

菌配制的操作验证有关(细胞毒性药物配制、肠外营养液配制和危害类药品的自动化配制)<sup>[4-6]</sup>、有2篇与环境无菌验证有关(不同层流台配制药品的无菌水平和环境清洁度对药品无菌性的影响)<sup>[7-8]</sup>。

欧洲肿瘤学研究所(意大利)的Paganelli与Chinol分别发表4篇相关文献,合著了自动化无菌制备放射性药物<sup>177</sup>Lu/90Y和<sup>90</sup>Y-DOTATOC的无菌验证文献<sup>[9-10]</sup>。Paganelli还撰写了验证<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖自动化配制系统的无菌性文献<sup>[11]</sup>。Chinol也用培养基灌装试验来验证用于治疗转移性神经内分泌肿瘤的<sup>90</sup>Y-DOTATOC和用于电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)诊断的<sup>68</sup>Ga-Edotreotide配制操作的无菌性<sup>[12-13]</sup>。

表2 培养基灌装试验发表数量排名前5位的期刊及文献数量

排名	杂志名称	文献篇数	所占比例(%)
1	European Journal of Hospital Pharmacy	7	9.59
2	Journal of Oncology Pharmacy Practice	6	8.22
2	Clinical and Translational Imaging	6	8.22
3	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	5	6.85
3	American Journal of Health-System Pharmacy	5	6.85
4	Journal of Nuclear Medicine	4	5.48
4	PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology	4	5.48
5	European Journal of Oncology Pharmacy	3	4.11
5	American Journal of Pharmaceutical Education	3	4.11

## 2.6 纳入文献关键词共现分析

关键词共现分析是通过统计每2个关键词出现在同一文献的次数以表现关键词之间亲疏关系的分析方法<sup>[14]</sup>。关键词共同出现次数越多,则关系越近。同时将全部关键词按次数排序得到高频关键词,代表相关研究方向的核心词语。研究结果显示,共涉及关键词152个,将出现最小次数的阈值设定为2后得到18个高频关键词,详见表3。出现频次最高的关键词分别是:media fill test(11次)、radiopharmaceutical(4次)、robot(4次)、simulation(4次)、compounding(4次)、qualification(4次)。对关键词进行聚类分析,可了解培养基灌装试验的研究热点及其分类。

利用可视化软件VOSviewer 1.6.13对培养基灌装试验文献的高频关键词形成基于主题的共现图谱,经聚类分析可得到3个聚类。聚类1包含microbial contamination(微生物污染)、usp chapter 797(《美国药典》第797章)、sterile products(无菌产品)、compounded sterile preparations(复合无菌制剂)、aseptic technique(无菌技术)和quality control(质量控制)在内的6个高频关键词。代表文献之一是*Parenterals laboratory course to reduce microbial contamination rates in media fill tests performed by pharmacy students*,该文通过培养基灌装试验检测课程培训前后学生的微生物污染率,从而表述无菌技能培训的重要性<sup>[15]</sup>。聚类2包含6个高频关键词,分别为:robot(机器人)、compounding(配制)、qualification(资格)、validation(验证)、aseptic preparation(无菌制备)以及simulation(模拟)。代表文献之一为*Qualification and performance evaluation of an automated*

表3 培养基灌装试验文献的高频关键词

序号	高频关键词	关键词翻译	频次	所占比例(%)
1	media fill test	培养基灌装试验	11	7.24
2	radiopharmaceutical	放射性	4	2.63
3	robot	机器人	4	2.63
4	simulation	模拟	4	2.63
5	compounding	配制	4	2.63
6	qualification	资格	4	2.63
7	acceptance probability	可接受概率	2	1.32
8	aseptic preparation	无菌制剂	2	1.32
9	aseptic processing	无菌工艺	2	1.32
10	aseptic technique	无菌技术	2	1.32
11	compounded sterile preparations	配制无菌制剂	2	1.32
12	sterile products	无菌制剂	2	1.32
13	sterility	无菌	2	1.32
14	sterility assurance	无菌保证	2	1.32
15	usp chapter 797	《美国药典》第797章	2	1.32
16	validation	验证	2	1.32
17	microbial contamination	微生物污染	2	1.32
18	quality control	质量控制	2	1.32

system for compounding injectable cytotoxic drugs, 该文评估了自动化细胞毒药物制备设备 Pharma-Help®的性能并利用培养基灌装试验来检验其无菌过程<sup>[4]</sup>。近年,为了减少危害类药品对配制人员的伤害、确保药品无菌性和剂量的准确性,自动化配制机器(如:PharmaHelp®、APOTECACHemo™、KIRO®等)应运而生。然而,这些设备的程序、有效性、无菌性同样需要被验证。聚类3包含6个高频关键词,分别为:acceptance probability(可接受概率)、radiopharmaceutical(放射性)、sterility assurance(无菌保证)、sterility(无菌)、media fill test(培养基灌装试验)以及 aseptic processing(无菌工艺)。代表文献之一为 A novel approach to the statistical evaluation of media fill test by the difference from no contamination data, 描绘了一种基于无污染数据差异的培养基灌装试验统计评价方法<sup>[16]</sup>。

### 3 讨论

本文对2002—2019年国外发表的培养基灌装试验相关文献进行了文献计量和分析,并对关键词进行了聚类分析,以了解培养基灌装试验的研究热点,对

了解该领域背景知识、临床实践内容、科研方向探索和行业规范的制定具有一定的帮助和借鉴。

从本文分析不难看出,2002—2011年培养基灌装试验相关文献较少,且尚处于发展起步阶段;而从2012年后相关文献数量有较大幅度增长,并逐渐引起重视。尤其是美国、意大利、法国、德国和瑞士等国家对采用培养基灌装试验来验证人员的无菌操作十分重视。*European Journal of Hospital Pharmacy*等杂志也对培养基灌装试验尤为关注。来自瑞士的 Bonnabry 教授作为高频作者专注于无菌配制的操作验证以及环境无菌验证。由于《美国药典》第797章的要求,药房、试验室、核医学等领域选择使用培养基灌装试验进行无菌技术的验证,从而进一步地减少了微生物污染,保证了药品无菌性和患者安全。同时,通过高频关键词及其聚类分析可以看出,培养基灌装试验在医院内有着不可忽视的作用。放射性药物的制备、利用机器配置药物、使用模拟性的培养基灌装试验来检验工作人员或机器的配置资格是院内培养基灌装试验的热点。药物的无菌性对患者来说尤为重要,尤其是使用放射性药物的患者一般免疫力低下,因此无论是制备人员还是机器,都需要通过培养

基灌装试验来验证无菌技术。另外,高频关键词中的“无菌制剂”“无菌工艺”“无菌技术”“配制无菌制剂”“无菌”“无菌保证”“质量控制”等均强调了药物制备的无菌性可以由培养基灌装试验来检测。

另外,本文也存在一定局限性。首先,入选的73篇文献仅限英文发表的文献。事实上,由第一作者所属国家可知,许多文章来自意大利、法国、德国等非英语国家。因此,可能有其他语言发表的培养基灌装试验的文献未被收录。其次,本文选择VOSviewer作为文献计量学分析工具,可能和Citespace软件的分析结果存在一定差异<sup>[17]</sup>。

综上,本文归纳的培养基灌装试验文献计量与分析对了解相关背景知识和研究进展具有一定帮助。目前国内有关静脉药物配制中心的相关规范中缺乏人员无菌配制操作的验证方法,而培养基灌装试验恰可满足无菌的质量保证。我国学者可加强对本主题研究的外文投稿数量,以期能与同领域研究者相互借鉴、互通有无,开展深入的探讨,促进合作,同时增强国际影响力等。

## 【参考文献】

- [1] 方芳,马其胜,尹群,等. 无菌工艺模拟试验的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(4): 415-419.
- [2] Brueckner D, Roesti D, Zuber U G, et al. Comparison of tunable diode laser absorption spectroscopy and isothermal micro-calorimetry for non-invasive detection of microbial growth in media fills[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 27894.
- [3] United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia [M]. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2004:2350-2370.
- [4] Carrez L, Martin V, Verrey A S, et al. Qualification and performance evaluation of an automated system for compounding injectable cytotoxic drugs [J]. Pharm Technol Hosp Pharm, 2018, 3(3): 165-175.
- [5] Bouchoud L, Sadeghipour F, Fleury-Souverain S, et al. Validation of a once-a-week set up for an automated compounder device for parenteral nutrition solutions [J]. Eur J Hosp Pharm, 2013, 20(4): 236-240.
- [6] Queruau Lamerie T, Carrez L, Décaudin B, et al. Multiple-test assessment of devices to protect healthcare workers when administering cytotoxic drugs to patients [J]. J Oncol Pharm Pract, 2012, 18(2): 191-200.
- [7] Kaestli L Z, Castella I, Bouchoud L, et al. What are the minimal working protective measures to apply to guarantee the sterility of an injectable drug reconstituted in a laminar airflow hood in wards?[J]. Int J Clin Pharma, 2012, 34(1): 171-172.
- [8] Stucki C, Sautter A M, Favet J, et al. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality [J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(22): 2032-2036.
- [9] Carollo A, Garaboldi L, Papi S, et al. Sterility validation of an automatic module for the synthesis of <sup>177</sup>Lu/<sup>90</sup>Y radiopharmaceuticals by media fill test [J]. Clin Transl Imaging, 2013, 1 (Suppl): S111.
- [10] Sirna V, Garaboldi L, Papi S, et al. Testing of microbial contamination during the preparation of the radiocompound [<sup>90</sup>Y]DOTATOC for clinical trials: a process validation study by media fill approach[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 54(5): 553-559.
- [11] Pancisi M, Di Noia V, Mautone V, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose intravenously infusion with an automatic combined dispenser and injector system [J]. Clin Transl Imaging, 2017, 5 (Suppl): S142-S143.
- [12] Biasiotto G, Bertagna F, Zanella I, et al. Production and quality control of [<sup>90</sup>Y]DOTATOC for treatment of metastatic neuroendocrine tumors: results of 85 syntheses [J]. Nucl Med Commun, 2013, 34(3): 265-270.
- [13] Papi S, Cascio A S, Baio S M, et al. <sup>68</sup>Ga-Edotreotide: 10 years of experience of the IEO radiopharmacy group [J]. Clin Transl Imaging, 2019, 7 (Suppl): S125.
- [14] 何怡,张广华,崔雷,等. 近十年我国乳腺癌文献计量指标及研究热点分析[J]. 图书馆工作与研究, 2011, (12): 82-86.
- [15] Isanhart C M, McCall K L, Kretschmer D, et al. Parenterals laboratory course to reduce microbial contamination rates in media fill tests performed by pharmacy students [J]. Am J Pharm Educ, 2008, 72(2):27.
- [16] Kawamura K, Abe H. A novel approach to the statistical evaluation of media fill test by the difference from no contamination data[J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2004, 58(6): 309-320.
- [17] 宋秀芳,迟培娟. Vosviewer与Citespace应用比较研究[J].情报科学, 2016, 34(7): 108-112,146.

收稿日期:2020-02-12

本文编辑:蒋少薇