doi:10.3969 / j.issn.1006 – 4931.2022.23.031

Ready – to – Use 型药物临床应用研究进展

杜　茜[1],孙光春[1],郑鹏翔[2],宋剑萍[3],解　薇[3]

(1. 复旦大学附属上海市第五人民医院,上海　200240;　2. 同济大学附属杨浦医院,上海　200000;
3. 百特 < 中国 > 投资有限公司,上海　200031)

摘要:目的　为药物剂型的研发和临床用药选择提供参考。**方法**　检索 Ready – to – Use(RTU)型药物的相关文献,总结其临床应用的优势。**结果**　RTU 型药物可与给药系统结合,无需配置即可使用。在疾病治疗方面,可缩短救治准备时间,减少延时给药风险,改善救治结局,提高患者用药的自我管理能力。在用药安全方面,可降低相关血流感染、局部感染的发生率,减少医疗事故的发生,化学、生物、辐射、核(CBRN)事件发生时减少医务人员的职业暴露。**结论**　随着研发技术的提升,药物种类的扩展,RTU 型药物将来可能逐渐取代安瓿瓶等小针剂的使用,为临床患者和医务人员带来获益与便利。

关键词: Ready – to – Use 型药物;自我管理能力;救治时间;相关血流感染;临床应用

中图分类号:R944.1　　**文献标志码:A**　　**文章编号:1006 – 4931(2022)23 – 0127 – 06**

Research Progress on Clinical Application of Ready – to – Use Drugs

DU Qian[1], SUN Guangchun[1], ZHENG Pengxiang[2], SONG Jianping[3], XIE Wei[3]

*(1. Shanghai Fifth People's Hospital of Fudan University, Shanghai, China　200240;　2. Yangpu Hospital, Tongji University, Shanghai, China　200000;
3. Baxter <China> Investment Co., Ltd., Shanghai, China　200031)*

Abstract: Objective　To provide a reference for the research and development (R & D) of drug dosage forms and the selection of

第一作者:杜茜,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电话)021 – 24289593(电子信箱)77249982@qq. com。

农业大学,2017.

[26] 陈丽莉,刘　月,牛晓琪,等. 黑树莓多酚对糖尿病小鼠血糖代谢的调控作用及机制研究[J]. 中草药,2021,52(17):5258 – 5266.

[27] 李明玺,黄卫锋,姚亮亮,等. 余甘子提取物降血糖活性及其主要成分研究[J]. 现代食品科技,2017,33(9):96 – 101.

[28] 张裕中,王银晖,陈晓光,等. 游泳运动和白藜芦醇对Ⅱ型糖尿病大鼠肝糖原及肝脏 GLUT2 的影响[J]. 中国运动医学杂志,2014,33(2):135 – 140.

[29] 仇　菊,朱　宏,卢林纲. 葡萄籽多酚对糖尿病大鼠的降血糖作用及其机制[J]. 食品科学,2018,39(1):226 – 231.

[30] 孟祥涛. 苹果树枝多酚类成分降血糖功效研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2014.

[31] 王　婧,郭　阳,包怡红,等. 仙人掌多酚超声辅助醇提工艺优化及抗氧化、降脂能力分析[J]. 食品与机械,2019(8):177 – 182.

[32] 卢　烽,刘凤娇,胡小松,等. 葡萄多酚改善高脂饮食诱导的小鼠高血脂及对肠道菌群的调节作用[J]. 中国食品学报,2021,21(7):97 – 106.

[33] 喻　艳. 桑枝提取物降血脂活性物质研究[D]. 重庆:西南大学,2017.

[34] 潘永勤. 丝瓜的降血脂效应及其活性成份的初步提取[D]. 广州:暨南大学,2008.

[35] 石　浩,何小娥,丁仁惠,等. 油茶多酚提取物对 SD 大鼠降血脂和抗氧化作用的影响[J]. 食品研究与开发,2021,42(4):28 – 34.

[36] 吐克孜·吾守尔. 樱桃李果实多酚对高脂饮食肥胖小鼠脂代谢的影响研究[D]. 乌鲁木齐:新疆师范大学,2021.

[37] ZHANG YM, QU XY, GAO H, et al. Quercetin attenuates NLRP3 inflammasome activation and apoptosis to protect INH – induced liver injury via regulating SIRT1 pathway[J]. International Immunopharmacology, 2020, 85: 106634.

[38] 钟振国,黄金兰,梁　红,等. 余甘子叶化学成分没食子酸对人肝癌 BEL – 7404 细胞株凋亡的影响[J]. 中药材,2009,32(7):1097 – 1101.

[39] 翟晓瑞,霍明洋,周　旋,等. 没食子酸对 *D* – 半乳糖致雄性小鼠肝脏损伤的保护作用[J]. 中国兽医杂志,2020,56(2):93 – 97.

[40] 刘　鑫,牛子冉,梅　丹,等. 异绿原酸 B 对肝损伤小鼠的保护作用及其机制[J]. 医药导报,2020,39(7):895 – 899.

[41] 张文华,候　旭. 单宁抗氧化活性与结构关系的理论研究[J]. 皮革科学与工程,2009,19(5):9 – 13.

[42] 裴　玲,张海霞,张　岩. 没食子酸及其衍生物抗氧化活性的理论研究[J]. 井冈山大学学报(自然科学版),2015,36(4):27 – 33.

[43] 裴河欢,吴超权,余　芳,等. 盐炙对广西余甘子中黄酮类成分清除 DPPH 自由基谱效关系的影响[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(15):1507 – 1513.

[44] 李　琦,裴河欢,李　静,等. HPLC 法同时测定余甘子中 5 种成分的含量及主成分、聚类分析[J]. 中国药房,2018,29(11):1491 – 1495.

[45] 李　琦,孙　朋,李　静,等. 盐炙对广西余甘子中没食子酸、鞣花酸和表儿茶素含量的影响[J]. 时珍国医国药,2019,30(9):2155 – 2158.

[46] 张　丹. 基于 Caco – 2 细胞模型的苹果多酚多靶点抗肿瘤作用机制研究[D]. 锦州:渤海大学,2021.

(收稿日期:2022 – 01 – 22;修回日期:2022 – 06 – 26)

clinical medication. **Methods** The studies related to the Ready - to - Use (RTU) drugs were searched, and the advantages of their clinical application were summarized. **Results** RTU drugs could be combined with the drug delivery system and could be used without configuration. In terms of disease treatment, RTU drugs could shorten the preparation time for treatment, decrease the risk of delayed administration, improve the treatment outcome and the self - management ability of patients. In terms of drug safety, RTU drugs could decrease the incidence of related bloodstream infection, local infection, medical accidents, and they could also decrease the occupational exposure of medical personnel in the events of chemical, biological, radiological and nuclear (CBRN). **Conclusion** With the improvement of R & D technology and the expansion of drug varieties, RTU drugs may gradually replace ampoules and other small injections in the future, which will bring benefits and convenience to clinical patients and medical personnel.

Key words: Ready - to - Use drug; self - management ability; treatment time; related bloodstream infection; clinical application

注射治疗是药物治中的重要手段，其给药剂量精准、作用迅速、无首过效应[1]，不仅能作用于全身，还能局部定位[2]，在治疗疾病和挽救患者方面具有不可替代的作用[3]。有研究报道，发展中国家每年至少注射160亿人次[4]。中国是全球使用注射液最多的国家，每年在50亿人次以上，使用率为10%～75%，远高于发达国家的4%[5]。注射剂临床使用量的增加，注射治疗逐渐暴露出使用风险高、用药不便、患者依从性低等弊端[2]。为降低上述风险，故研发Ready - to - Use(RTU)型药物。在此，通过查阅相关文献，对RTU型药物的临床应用情况综述如下。

1 概念及使用现状

RTU型药物是将治疗药物与释放机制整合在一起的给药装置[6]。目前，此类药物尚无统一命名，常用英文表述有Pre - filled syringes[6]，Premixed solution[7]，Premixed preparations[8]，Ready - to - Use injection preparations[9]等，中文表述有预充式(或预灌封)注射器、预混(或预配置)制剂、即用注射液等[10-11]。临床RTU型制剂包装形式主要分为两类：一类为预充式注射器(PFS)，是将注射药物直接灌装在注射器中，注射器上安装有注射针头，使用时直接注射[11]，主要应用领域为抗凝药、麻醉药、胰岛素药物、疫苗和免疫球蛋白等生物治疗药物[7,10]；另一类为预配置型输液溶液(PMS)，即预将治疗药物与溶剂混合配置并灌封在输注系统内，输液前无需配置即可直接使用[9]，主要应用领域为肠外营养液、抗菌药物、高危药品等[12-13]。临床常用RTU型药物见表1。

表1 临床常用Ready - to - Use型药物

Tab. 1 Ready - to - Use drugs commonly used in the clinic

类型	应用领域	药物举例
预充式注射器	急救药	预充肾上腺素注射针[14]
	产科	预充催产素[15]
	糖尿病	胰岛素注射笔[16-17]
	不孕症	重组人卵泡刺激素注射笔[18]
	人生长激素	生长激素注射笔[18]
	偏头痛	舒马曲坦自动注射笔
	癫痫	地西泮自动注射器[18]
	疫苗	甲型肝炎灭活疫苗预充式注射器
预配置型输液溶液	营养液	(脂肪乳/氨基酸/葡萄糖注射液)三腔袋[12,19]
	抗菌药物	预混万古霉素注射液[20]、预混甲硝唑注射液
	电解质	预配置氯化钾氯化钠注射液[21]
	急救药	盐酸艾司洛尔氯化钠注射液

2 在疾病治疗方面的作用

2.1 改善患者的救治结局

2.1.1 缩短救治准备时间

ZALEWSKI等[14]的高仿真模拟实验结果显示，使用RTU型肾上腺素组心搏骤停后心肺复苏(CPR)的质量高于玻璃安瓿瓶肾上腺素组，这与减少人员操作时间、缩短首次使用肾上腺素时间相关。TSU等[15]的研究也得到了类似结论，分娩第三阶段时使用预填充分娩催产素，可帮助助产士安全、及时地使用正确剂量的催产素，节约配置时间，可更好地满足母亲和新生儿的其他需求，降低因产后出血造成的产妇死亡率，提高分娩第三阶段实施积极管理的总体意愿。

SUBHI等[16]研究发现，使用RTU型血管内皮生长抑制剂进行玻璃体腔内注射，准备药物的时间节省了25.5 s($P < 0.000\ 1$)。WEBSTER等[17]研究发现，使用RTU型药物明显减少了麻醉期间贮备补充药物的时间。VAN DER LINDEN等[9]研究发现，护士使用RTU型多巴胺的时间比使用常规多巴胺节省32%。李枝国等[18]研究发现，80%住院患者接受静脉输液，85%的护士静脉输液时间超过总工作时间的75%。可见，减少药物配置时间，医护人员可将更多的时间分配到其他重要救治流程与观察患者情况中[14]。

2.1.2 减少延时给药风险

有研究报道，院内心脏骤停进行CPR过程中最常见的失误是给药延迟，药物的准备时间显著影响CPR的质量[14]，最终导致院内心脏骤停个体存活率下降[19]。在重症监护病房(ICU)进行的一项有关脓毒症的回顾性研究显示，低血压发作后，开始有效抗菌治疗每延迟1 h，死亡率增加7.6%[20]。尽管文献[21-22]对及时使用抗菌药物与死亡率之间的相关性的研究结果不一致，但抗菌药物治疗的启动通常被认为是化脓性患

者复苏中挽救生命的组成部分[23]。一项关于RTU型药物对脓毒血症治疗时间影响的研究发现，RTU型药物能显著缩短急诊脓毒血症患者首次使用抗菌药物的时间[20]。目前的指南建议，在急诊中储存RTU型抗菌剂，尽可能避免延误给药的风险[24]。

2.2 提高患者用药的自我管理能力

从医院治疗过渡到家庭自我管理阶段，预充式注射器能减少患者的就诊次数，改善其生活质量。一项关于使用兰瑞肽预充式注射器治疗神经内分泌肿瘤的研究显示，88%的患者更愿意给自己/伴侣进行注射，与该注射器增加了患者独立性、减少就医次数有关[25]。另一项关于使用预冲式甲氨蝶呤注射剂治疗类风湿关节炎/银屑病关节炎的研究显示，89.0%的患者感觉自我管理疾病进行注射让他们更独立，83.6%的患者感觉生活质量得到改善[26]。BLAUVELT等[27]研究显示，治疗中重度斑块型银屑病，300 mg和150 mg RTU型苏金单抗的效果均优于安慰剂，且该剂型可用性高，所有受试者均在第1周成功地进行了自我管理治疗。

目前，临床已广泛使用预冲式胰岛素笔。国内指南指出，对1型及部分2型糖尿病患者进行规范化胰岛素治疗，可提高依从性，减少血糖控制不佳带来的并发症风险，提高生活质量，延长寿命[28-29]。早期研究显示，使用预冲式胰岛素笔给药的患者均反馈预冲注射器方便、易用，居家或外出注射花费时间少，91%的患者均希望能继续使用[30]。密斯等[31]对预冲式胰岛素笔的优势进行综述，指出使用方便、简单、精确度高，能提高患者的满意度与依从性，增强患者的自我管理能力，减少糖尿病患者因血糖控制不佳而引起的并发症。

3 在用药安全方面的作用

3.1 降低感染发生率

3.1.1 减少相关血流感染(BSI)

BSI是与死亡率和费用相关的医疗事件，增加住院天数7.5 d[32]。根据患者情况和治疗环境，肠外营养(PN)患者BSI的发生率可达1.3%~39.0%[33-37]，而接受PN组患者的BSI发生率高于非PN组患者[38]。但PN是一种挽救肠道衰竭患者生命的治疗方法，对创伤患者、正在接受癌症治疗的患者等可能非常重要[39]。因此，多位学者对降低PN BSI方面进行了研究，在PN给药形式方面，单瓶PN增加BSI的风险，而RTU型多腔袋PN未见增加。亚组分析发现，使用RTU型PN时添加补充剂会增加BSI的风险[32]，使用完整的RTU型PN或尽可能少的操作能降低BSI的发生率。RTU型PN可能是通过减少添加次数来降低污染风险的。一项回顾性研究显示，重症患者使用复合型PN和RTU型PN发生BSI的风险分别为29.6%和24.9%[34]。另一项研究得到类似的结果，接受RTU型PN患者BSI的发生率低于接受复合型PN患者[32]。可见，使用RTU型PN可降低BSI的发生率。RTU型多腔袋PN感染率低[40]，故发达国家以此为治疗标准[41]。

RTU型药物也显示了较低的血流感染发生率。一项有关全植入式静脉通路装置进行导管冲管与封管维护的研究显示，使用预填充生理盐水组导管相关性血流感染(CRBSI)的发生率为2.7%，而常规人工配置生理盐水组为6.3%[42]。

3.1.2 减少局部感染

一项急性眼内炎的研究发现，使用RTU型糖皮质激素或抗-血管内皮生长因子(VEGF)药物进行玻璃体内注射，眼内炎的发生率较低[43]。另一项研究结果显示，RTU型雷尼珠单抗进行玻璃体内注射眼内炎的发生率比室内准备配置型的雷尼珠单抗减少了40%，比配置型药物阿氟西普减少了46%[44]。RTU型药物可避免常规制备药物时从安瓿瓶到注射器的操作步骤引入细菌的风险，降低眼内炎的发生率，且常规配置药物的转移通常是在非无菌环境下进行的，存在污染的可能，个人触碰瓶口、针头或飞沫都可能污染药物[44]。

3.2 减少医疗差错事故

ABEYSEKERA等[45]收集的数据显示，896例用药错误中，有488例可通过使用RTU型药物避免，相关错误能减少76.97%(488/634)。另一项有关高危药品管理的研究发现，管理措施包括将病房内的氯化钾安瓿瓶替换为RTU剂型后，安瓿药物数量从10 100支降至0，事故数量从23次降至9次[46]。澳大利亚卫生保健安全与质量委员会(ACSQHC)指出，在病房内储存钾安瓿瓶是许多事件发生的根本原因，建议“在急症护理机构的普通病房用大容量预混溶液取代浓缩安瓿”[47]。英国国家病患安全机构(NPSA)和美国联合委员会(TJC)建议，从病房环境中完全移除浓缩钾安瓿，而移除安瓿已视为医院安全性能的一个指标[48]。

PN安全实践调查结果显示，每月报告的1~5个用药错误，其中60%与用药顺序错误相关[49]，而RTU型PN简化了处方顺序，可降低错误的发生率。但RTU型PN也存在出错的可能，这与额外添加的数量有关[50]。

3.3 化学、生物、辐射、核(CBRN)事件发生时减少医务人员职业暴露

CBRN危害发生时，立即给予患者干预(净化)来预防生命丧失[51-52]。救援人员则需穿个人防护服(CBRN-PPE)进行救援，防止受到污染[53-54]，而防护服会对治疗操作精度造成影响[55-56]。及时复苏仍是伤员治疗管理的关键要素[51,57]。CASTLE等[58]对穿戴CBRN-PPE下进行RTU型2种材料与安瓿瓶(塑料、玻璃)对操作速度、安全和精确度的影响进行了研究。结果显示，玻璃

安瓿瓶最难使用且最易穿破防护服，有人因针头和安瓿瓶的玻璃划破防护服，造成了暴露和潜在污染的风险，RTU型药物较需要抽吸的玻璃安瓿瓶更易使用且安全；初次穿戴CBRN－PPE抽药较不穿戴多耗时68%，药物的包装形式影响抽药时间，其中玻璃安瓿瓶耗时最长；在抽吸药物过程中，玻璃安瓿瓶药物损失最多。故在发生CBRN事件时，RTU型药物在穿戴CBRN－PPE操作的安全、速度、准确性上均优于玻璃安瓿瓶。

4 局限性

RTU型药物是将药物与释放机制整合在一起，而药物本身化学的稳定性及与包装的相容性等问题需要进行严格测试。在考虑兼容性的同时，还要保障药物的功能性、安全性及包装的保护性，这意味着RTU型药物的研发是复杂且多维的。故RTU型药物已存在多个临床应用领域，但在总体注射中占比仍低。RTU型药物的使用材料成本普遍高于安瓿瓶或西林瓶等制剂，其最终价格可能高于传统剂型。由于产品覆盖范围有限，对于普通科室来说节约用药时间和劳力方面的价值体现并不明显，其成本并未下降到发展中国家愿意接受的范围内。RTU型药物的仓储运输成本也不应忽视，其保质期较短，而药物又需要几个月的时间通过分销链，成本居高不下。

5 展望

注射治疗是临床需要快速救治、安全给药的首选方式，传统的注射剂通常为安瓿瓶等小瓶制剂，但也会带来用药错误、药物浪费、药物污染、针刺伤及患者依从性差等问题[59]。为保障各领域药物安全、便捷、有效的应用，新型给药系统的开发也逐渐受到了关注，无需配置可直接使用的RTU型药物开始应用于临床，目前已有几十年应用历史。由于药物相容性、稳定性等问题，RTU型药物未能达到全面覆盖，随着研究的深入，如多腔型（三腔袋、双腔注射器）可保证混合后不稳定液体的稳定性。另外，为保障注射剂量的精准性及注射便利性，也研发出自动注射器；为避免需要自我管理时部分慢病患者对针头的恐惧，无针注射器开始应用于临床。有研究显示，RTU型药物未来的研发可能会与智能系统连通，尤其在慢性病患者自我注射药物时，能进行药物监测，保障患者安全，方便健康管理[6]。

RTU型药物优势明显，但成本较高，生产RTU型药物的制造商并不多，产品线相对较少。随着在胰岛素、疫苗、急救药品、PN等应用领域临床应用优势的显示，RTU型药物的使用量及应用领域逐年扩展，欧洲市场年增长速率为8%～10%[60]。随着相容性好的新型材料的出现，RTU型药物的生产和填充技术的优化，降低单位产品成本，扩大应用范围，有望逐渐取代安瓿瓶等小针剂的使用。

6 小结

目前，常规注射剂（安瓿瓶、西林瓶等）已能达到临床中快速安全使用的目的，但临床风险仍不容小觑。RTU型药物在疾病治疗和用药安全方面带来了更多优势。在疾病治疗方面，RTU型药物能明显缩短医护人员的操作时间和首次给药时间，使医务人员能将时间用于更重要的治疗步骤及观察患者的病情，从而改善患者的结局，能提高慢性病患者自我注射药物的管理能力。在用药安全方面，RTU型药物因减少药物暴露的机会而减少患者感染的风险，且不需配置计算等，减少用药差错。对于医护人员，能减少针刺伤的发生，尤其在特殊事件自我保护方面起到了重要作用。RTU型药物正处于发展阶段，随着研发技术的提升，药物种类的扩展，将来有望逐渐取代安瓿瓶等小针剂的使用，为患者和医务人员带来更明显的临床获益。

参考文献

[1] 林秀俊，高　谐，周建平，等．《中华人民共和国药典》注射剂通则增修订沿革与浅析[J]．中国医药工业杂志，2020，51(12)：1586－1593.

[2] 张　雪，齐宜广，武玉杰，等．新型注射剂的国内外研发进展[J]．药学进展，2018，42(12)：897－904.

[3] 中国健康促进基金会，中国药师协会，中国医药包装协会，等．守护针尖上的安全——中国输液安全与防护专家共识[J]．糖尿病天地(临床)，2016，10(11)：501－510.

[4] 单文卫，崔　嵘，吕　强．注射剂安全性研究概述[J]．药品评价，2015，12(20)：10－13.

[5] 唐镜波．452种注射剂安全应用与配伍(第7版)[M]．郑州：河南科学技术出版社，2014：1.

[6] INGLE RG，AGARWAL AS. Pre－filled syringe－a ready－to－use drug delivery system：a review[J]. Expert Opinion on Drug Delivery，2014，11(9)：1391－1399.

[7] MAKWANA S，BASU B，MAKASANA Y，et al. Prefilled syringes：An innovation in parenteral packaging[J]. International Journal of Pharmaceutical Investigation，2011，1(4)：200－206.

[8] BEATTIE C，ALLARD J，RAMAN M. Comparison Between Premixed and Compounded Parenteral Nutrition Solutions in Hospitalized Patients Requiring Parenteral Nutrition[J]. Nutr Clin Pract，2016，31(2)：229－234.

[9] VAN DER LINDEN P，DOUCHAMPS J，SCHMITT C，et al. Ready－to－use injection preparations versus conventional reconstituted admixtures：economic evaluation in a real－life setting[J]. Pharmacoeconomics，2002，20(8)：529－536.

[10] 任　英．预充注射器相关产品的评价重点[J]．医疗卫生装备，2021，42(5)：66－68.

[11] 吕　敏，白　霜，高　培，等．不同针头设计的预灌封注射器用于预防接种的对比研究[J]．中华全科医学，2019，17(11)：1929－1932.

[12] MILLER SJ. Commercial premixed parenteral nutrition：Is it right for your institution?[J]. Nutr Clin Pract，2009，24(4)：459－469.

[13] PETROFF BJ. Premixed *i. v.* admixtures for reducing costs

and labor time in a home infusion company[J]. Am J Health Syst Pharm, 2000, 57(4): 390.
[14] ZALEWSKI R, PUŚLECKI M, KŁOSIEWICZ T, et al. The use of prefilled adrenaline syringes improves cardiopulmonary resuscitation quality - high - fidelity simulator - based study[J]. Journal of Thoracic Disease, 2020, 12(5): 2105 - 2112.
[15] TSU VD, LUU HT, MAI TT. Does a novel prefilled injection device make postpartum oxytocin easier to administer? Results from midwives in Vietnam[J]. Midwifery, 2009, 25(4): 461 - 465.
[16] SUBHI Y, KJER B, MUNCH IC. Prefilled syringes for intravitreal injection reduce preparation time[J]. Danish Medical Journal, 2016, 63(4): A5214.
[17] WEBSTER CS, MERRY AF, GANDER PH, et al. A prospective, randomised clinical evaluation of a new safety - orientated injectable drug administration system in comparison with conventional methods[J]. Anaesthesia, 2004, 59(1): 80 - 87.
[18] 李枝国, 刘世华. 静脉输液质量与风险处理预案[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2008: 157.
[19] ORNATO JP, PEBERDY MA, REID RD, et al. Impact of resuscitation system errors on survival from in - hospital cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2012, 83(1): 63 - 69.
[20] KUMAR A, ROBERTS D, WOOD KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. Critical Care Medicine, 2006, 34(6): 1589 - 1596.
[21] PUSKARICH MA, TRZECIAK S, SHAPIRO NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol[J]. Critical Care Medicine, 2011, 39(9): 2066 - 2071.
[22] STERLING SA, MILLER WR, PRYOR J, et al. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta - Analysis[J]. Critical Care Medicine, 2015, 43(9): 1907 - 1915.
[23] GAIESKI DF, MIKKELSEN ME, BAND RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal - directed therapy was initiated in the emergency department[J]. Critical Care Medicine, 2010, 38(4): 1045 - 1053.
[24] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Critical Care Medicine, 2021, 47(11): 1181 - 1247.
[25] JOHANSON V, WILSON B, ABRAHAMSSON A, et al. Randomized crossover study in patients with neuroendocrine tumors to assess patient preference for lanreotide Autogel® given by either self / partner or a health care professional[J]. Patient Preference and Adherence, 2012, 6: 703 - 710.
[26] STRIESOW F, BRANDT A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high - concentration formulation[J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2012, 4(1): 3 - 9.
[27] BLAUVELT A, PRINZ JC, GOTTLIEB AB, et al. Secukinumab administration by pre - filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE)[J]. The British Journal of Dermatology, 2015, 172(2): 484 - 493.
[28] 杨 涛, 郭立新, 翁建平, 等. 中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(10): 591 - 597.
[29] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315 - 409.
[30] DUNNE T, WHITAKER D. Prefilled insulin syringes[J]. Anaesthesia. 2016, 17(3): 349 - 350.
[31] 密 斯, 李力华. 胰岛素笔在糖尿病管理中的优势[J]. 糖尿病天地(临床), 2008, 2(7): 318 - 322.
[32] TURPIN RS, CANADA T, LIU FX, et al. Nutrition therapy cost analysis in the US: pre - mixed multi - chamber bag *vs.* compounded parenteral nutrition[J]. Applied Health Economics and Health Policy, 2011, 9(5): 281 - 292.
[33] WALSHE CM, BONER KS, BOURKE J, et al. Diagnosis of catheter - related bloodstream infection in a total parenteral nutrition population: inclusion of sepsis defervescence after removal of culture - positive central venous catheter[J]. The Journal of Hospital Infection, 2010, 76(2): 119 - 123.
[34] PONTES - ARRUDA A, DOS SANTOS MC, MARTINS LF, et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open - label, controlled study - - EPICOS study[J]. JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2012, 36(5): 574 - 586.
[35] GERLACH AT, THOMAS S, MURPHY CV, et al. Does delaying early intravenous fat emulsion during parenteral nutrition reduce infections during critical illness?[J]. Surgical Infections, 2011, 12(1): 43 - 47.
[36] GAVIN NC, BUTTON E, KEOGH S, et al. Does Parenteral Nutrition Increase the Risk of Catheter - Related Bloodstream Infection? A Systematic Literature Review[J]. JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2017, 41(6): 918 - 928.
[37] DISSANAIKE S, SHELTON M, WARNER K, et al. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition[J]. Critical Care (London, England), 2007, 11(5): R114.
[38] CHOW R, BRUERA E, CHIU L, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta - analysis[J]. Ann Palliat Med, 2016, 5(1): 30 - 41.
[39] SALONEN BR, MUNDI MS, HURT RT, et al. The Role of Parenteral Nutrition for Incurable Cancer: Bridging Expectations and Reality[J]. Curr Nutr Rep, 2021, 3(10): 226 - 231.
[40] BANKO D, ROSENTHAL N, CHUNG J, et al. Comparing the

risk of bloodstream infections by type of parenteral nutrition preparation method: A large retrospective, observational study[J]. Clin Nutr ESPEN, 2019, 30: 100 - 106.

[41] ROSENTHAL VD, MAKI DG, RODRIGUES C, et al. Impact of International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) strategy on central line - associated bloodstream infection rates in the intensive care units of 15 developing countries[J]. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2010, 31(12): 1264 - 1272.

[42] BERTOGLIO S, REZZO R, MERLO FD, et al. Pre - filled normal saline syringes to reduce totally implantable venous access device - associated bloodstream infection: a single institution pilot study[J]. The Journal of Hospital Infection, 2013, 84(1): 85 - 88.

[43] BAUDIN F, BENZENINE E, MARIET AS, et al. Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti - Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France[J]. JAMA Ophthalmology, 2018, 136(12): 1352 - 1358.

[44] STOREY PP, TAUQEER Z, YONEKAWA Y, et al. The Impact of Prefilled Syringes on Endophthalmitis Following Intravitreal Injection of Ranibizumab[J]. American Journal of Ophthalmology, 2019, 199: 200 - 208.

[45] ABEYSEKERA A, BERGMAN IJ, KLUGER MT, et al. Drug error in anaesthetic practice: a review of 896 reports from the Australian Incident Monitoring Study database[J]. Anaesthesia, 2005, 60(3): 220 - 227.

[46] BARRAS M, MOORE D, POCOCK D, et al. Reducing the risk of harm from intravenous potassium: a multi - factorial approach in the haematology setting[J]. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2014, 20(5): 323 - 331.

[47] Australian Council for Safety & Quality in Health Care. High Risk Medication Alert - Intravenous Potassium Chloride[EB/OL]. (2019 - 02 - 20)[2021 - 10 - 21]. https: // www. safetyandquality. gov. au / sites / default / files / migrated / High - Risk - Medication - Alert - Intravenous - Potassium - Chloride - 2003 - 432KB. pdf.

[48] LUBLINER M, VAN DE VREEDE M. Preventing potassium problems: eliminating concentrated potassium chloride errors[J]. J Pharm Pract Res, 2006, 36: 181 - 184.

[49] SERES D, SACKS GS, PEDERSEN CA, et al. Parenteral nutrition safe practices: results of the 2003 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition survey[J]. JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2006, 30(3): 259 - 265.

[50] HALL JW. Safety, cost, and clinical considerations for the use of premixed parenteral nutrition[J]. Nutrition in Clinical Practice, 2015, 30(3): 325 - 330.

[51] OKUMURA T, TAKASU N, ISHIMATSU S, et al. Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack[J]. Annals of Emergency Medicine, 1996, 28(2): 129 - 135.

[52] BYERS M, RUSSELL M, LOCKEY DJ. Clinical care in the "Hot Zone"[J]. Emergency Medicine Journal: EMJ, 2008, 25(2): 108 - 112.

[53] NOZAKI H, HORI S, SHINOZAWA Y, et al. Secondary exposure of medical staff to sarin vapor in the emergency room[J]. Intensive Care Medicine, 1995, 21(12): 1032 - 1035.

[54] NAKAJIMA T, SATO S, MORITA H, et al. Sarin poisoning of a rescue team in the Matsumoto sarin incident in Japan[J]. Occupational and Environmental Medicine, 1997, 54(10): 697 - 701.

[55] KRUEGER GP. Psychological and performance effects of chemical - biological protective clothing and equipment[J]. Military Medicine, 2001, 166(12 Suppl): 41 - 43.

[56] CASTLE N, OWEN R, HANN M, et al. Impact of chemical, biological, radiation, and nuclear personal protective equipment on the performance of low - and high - dexterity airway and vascular access skills[J]. Resuscitation, 2009, 80(11): 1290 - 1295.

[57] WEINBROUM AA, RUDICK V, PARET G, et al. Anaesthesia and critical care considerations in nerve agent warfare trauma casualties[J]. Resuscitation, 2000, 47(2): 113 - 123.

[58] CASTLE N, BOWEN J, SPENCER N. Does wearing CBRN - PPE adversely affect the ability for clinicians to accurately, safely, and speedily draw up drugs?[J]. Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa), 2010, 48(6): 522 - 527.

[59] LIN AC, PENM J, IVEY MF, et al. Applying Lean Techniques to Reduce Intravenous Waste Through Premixed Solutions and Increasing Production Frequency[J]. Journal for Healthcare Quality, 2018, 40(1): 2 - 8.

[60] 严 锋. M 医疗集团中国公司预灌封注射器产品试制质量改善研究[D]. 长春: 吉林大学, 2020.

（收稿日期: 2021 - 12 - 14; 修回日期: 2022 - 05 - 16）

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 特别欢迎重点科研、基金项目论文投稿!

网上投稿: http: //www. zhongguoyaoye023. com 或 中国药业在线投稿系统
投稿备份: (E - mail)zgyaoye@ vip. tom. com 电话兼传真: (023) 86592565
邮发代号: 78 - 130, 各地邮局均可订阅; 补订、破月订可向本刊发行部办理
编辑部地址: 重庆市渝中区长江一路 61 号地产大厦 1 号楼 19 层 邮政编码: 400014