**新型冠状病毒肺炎患者血药浓度检测技术指引**

（广东省药学会2020年2月13日发布）

为指导新型冠状病毒肺炎患者相关的治疗药物监测工作，根据国家卫健委已颁布的指南及共识、结合治疗药物监测相关技术原则制定本技术指引，介绍治疗药物监测相关的血液样本采集、检测、保存、废弃等生物安全实验活动要求，旨在以规范的实验操作，安全准确地为临床提供精准用药的参考。

**一、前言**

**治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM）**在临床治疗中通过药物分析方法对生物样本中药物及相关活性代谢物的浓度进行定量分析，确保药物疗效，避免药物毒副反应，为临床制定个体化给药方案提供重要参考。临床主要针对治疗指数低、安全范围窄、毒副作用强的药物进行监测，旨在以理想的药物浓度达到最佳的治疗效果。目前，常见的需进行TDM的药物有万古霉素、伏立康唑、地高辛、茶碱、他克莫司、卡马西平、苯巴比妥等。

新型冠状病毒肺炎重症患者易出现急性呼吸系统疾病，同时患者存在基础疾病，导致用药情况复杂。对此类重症患者开展TDM可有效地提高用药准确性及安全性，减少药物不良反应带给患者的进一步打击，保障新型冠状病毒肺炎重症患者的病情得到及时、有效、安全的控制。

外周静脉血是临床最常用的TDM生物样本，是获得准确用药个体化信息的重要材料。针对新型冠状病毒肺炎患者的外周静脉血标本，需要按规定严格做好防护。根据新型冠状病毒肺炎诊疗方案，该病原体按照病原微生物危害程度分类中**第二类病原微生物**进行管理，血药浓度监测项目送检样本属于未经培养的感染性材料，感染性材料的操作应当在**生物安全二级实验室**进行，同时采用**生物安全三级实验室的个人防护**。

本指引针对新型冠状病毒肺炎患者外周静脉血液样本的治疗药物监测，旨在做到安全、规范、准确的TDM实验操作，在保证检验人员安全规范地进行检验操作的同时，为临床提供精准用药的重要参考。

**二、标本采集与送检**

**（一）采集对象**

新型冠状病毒感染的肺炎确诊病例、疑似病例、疑似聚集性病例患者，其他需要进行新型冠状病毒感染诊断或鉴别诊断者。

**（二）标本采集要求**

1.从事新型冠状病毒检测标本采集的技术人员应经过生物安全培训和具备相应的实验技能。采样人员需**三级生物安全防护**，个人防护装备要求N95口罩或医用防护口罩、双层乳胶手套、面屏、护目镜、工作服外防护服、双层医用防护帽，加手卫生。必要时双层口罩（外医用防护口罩，内N95口罩）。如果接触了患者血液、体液、分泌物或排泄物，应及时更换外层乳胶手套。

2.住院病例的标本由本院的医护人员采集。

3.要求患者佩戴口罩或其他呼吸屏障，避开患者咳嗽、呼吸道诊疗操作等时刻。疑似患者就地隔离采样。

4.**保证采血时间的科学性**：在整个给药间隔内血药浓度会不断变化，为了保证准确的检测结果，必须保证采血时间的准确。若观察当前给药方案的稳态药物浓度，血液样品建议在至少5个半衰期后采集。一般谷浓度采样时间点为下次给药前30分钟内。因临床治疗需要，可在峰浓度、怀疑药物中毒等任何时间点进行采样。

5.样本采集后置于两层一次性密封袋内密封，并贴上生物危害标志。采集后的抽血针、棉签等，需放入专用的医疗锐器盒，废弃物管理见《新型冠状病毒实验室生物安全指南（第二版）》。

**（三）标本采集种类**

血药浓度监测一般采集患者外周静脉血3-4mL，依据药物在血液中的分布结合情况，采用血清、血浆、全血等基质进行样品分析，根据需要对应的采用无抗凝、含抗凝剂采血管进行标本采集。

建议有条件的单位，同时采集相同部位、相同基质的血液样品１mL送本院作新型冠状病毒核酸检测。

**（四）标本保存**

用于治疗药物监测的标本应尽快进行检测，能在24小时内检测的标本可置于4℃保存，24小时内无法检测的标本则应置于-20℃冰箱暂存。血清/血浆可在4℃存放3天，-20℃以下可长期保存。应设立专库或专柜单独保存标本。标本运送期间应避免反复冻融。

**（五）标本包装**

标本采集后如有需要应在生物安全二级实验室生物安全柜内分装。

1．所有标本应放在大小适合的带螺旋盖内有垫圈、耐冷冻的样本采集管里，拧紧。容器外注明样本编号、种类、姓名及采样日期。

2．将密闭后的标本放入大小合适的塑料袋内密封，每袋装一份标本。样本包装要求要符合《危险品航空安全运输技术细则》相应的标准。

3. 涉及外部标本运输的，应根据标本类型，按照A类或B类感染性物质进行三层包装。

**（六）标本运输**

新型冠状病毒毒株或其他潜在感染性生物材料的运输包装分类属于A类，对应的联合国编号为UN2814，包装符合国际民航组织文件Doc9284《危险品航空安全运输技术细则》的PI602分类包装要求；通过其他交通工具运输的可参照以上标准包装。

新型冠状病毒毒株或其他潜在感染性材料运输应当按照《可感染人类的高致病性病原微生物菌（毒）种或样本运输管理规定》（卫生部令第45号）办理《准运证书》。

标本采集包装后应尽快送往实验室，使用专用运输箱及运输罐进行转运。配送调度相关部门组织专人登记、审核和配送，同时需要专箱专用。

**三、标本验收与检测**

在血药浓度监测中，一般采用免疫法、色谱法、光谱法进行检测，其中免疫法和液相色谱法较为常用。检验人员需要注意样本的前处理及检验等过程中的防护。此外，为了应对防疫期间物资紧缺的问题，应尽量每周安排固定的检测时间进行集中检测，在保证检验结果按时报告的同时节省物资。

**（一）检验人员要求与防护**

任何新型冠状病毒的检测都必须在具备适当条件的实验室由经过相关技术安全培训的人员进行操作。实验室接收和处理标本，应进行**三级生物安全防护**：N95口罩或医用防护口罩、双层乳胶手套、面屏、护目镜、工作服外防护服、双层医用防护帽，加手卫生。必要时双层口罩（外医用防护口罩，内N95口罩）。手工检测的项目要在生物安全柜中进行。

如同时进行新型冠状病毒核酸检测，检测结果阳性，参照前段内容做好个人防护；检测结果阴性，则表示血液样本中无病毒存在，可按照常规临床检验个人防护即可。

**（二）标本验收**

验收经配送至实验室的标本，核对标本数量，核对被检样本姓名、性别、年龄、编号及检测项目等；核收并登记符合本实验室检测规定的标本。

**（三）标本病毒灭活**

对新型冠状病毒理化特性的认识多来自对SARS-CoV和MERS-CoV的研究，其对紫外线和热敏感，56℃30分钟、乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和氯仿等脂溶剂均可有效灭活病毒。

湿热法能有效灭活所有脂包膜病毒和大部分非脂包膜病毒，结合冠状病毒的热敏感性，可考虑采用56℃30分钟水浴加热样本，达到灭活效果。

紫外线可使DNA、RNA的碱基生成二聚体或加成物而抑制病毒复制，病毒下降滴度与光辐射强度及暴露时间有关，其中短波紫外线对病毒灭活效果最好。可考虑采用短波紫外线处理样本，进一步保证灭活效果。

对于用于TDM的样本，考虑在不影响检测的前提下灭活病毒：针对部分热不敏感或不易受紫外影响的药物，可对血清/血浆样本进行水浴加热56℃ 30分钟处理，或于短波紫外条件下静置30分钟，保证病毒灭活。经初步验证，经水浴加热30分钟处理后，伏立康唑血浆药物浓度（色谱法）、万古霉素血清药物浓度（免疫法）未受影响，其他血药浓度监测项目需要进一步验证，保证检测不受灭活步骤影响方可执行。样品灭活后，检测人员可按照常规临床检验进行个人防护即可。

**（四）标本前处理**

血液样品在检测前均需进行前处理操作，包括蛋白沉淀、萃取、富集、定容及净化处理等。除了飞沫传播和接触传播，气溶胶也可能传播新型冠状病毒。上述操作包括了涡旋和离心操作，需要特别注意防范**气溶胶污染**。

气溶胶是固态或液态微粒悬浮在气体介质中的分散体系，粒子直径在0.001～100μm之间。对患者的血液样本进行前处理的过程中可能会产生气溶胶，需要引起重视和防范。

1．实验区环境应符合二级及以上生物安全实验室规范。

2．按规范进行物表消毒，开箱或开袋瞬间，用含氯消毒剂喷雾消毒。

3．血液样本在离心或震荡前需检查试管有无破损，试管帽有无盖紧等。

4．离心或震荡操作后，样本需5-10分钟后再开盖，或者在开盖时于盖子和管身间覆盖一张吸水纸，防止气溶胶扩散。同时对离心机盖和震荡器喷雾消毒。

5．拔试管帽或EP管帽时，动作应轻柔小心，防止样本飞溅，用含氯消毒剂喷雾消毒后进行处理。

6. 前处理操作尽可能在**生物安全柜**里完成：生物安全柜需要有CMA资质的第三方检测机构出具的检测合格证明，每次开机要用烟雾法或丝线检测操作口的气流方向；试验前用75%乙醇对生物安全柜进行擦拭消毒（禁止喷洒），作用30分钟后，紫外线消毒30~60分钟，生物安全柜风机运行至少5分钟后方可开始操作；操作结束后风机运行5分钟，用75%乙醇对生物安全柜进行擦拭消毒（禁止喷洒），作用30分钟后，紫外线消毒30-60分钟，方可关机。

**（五）标本检测**

将处理好的样本上机检测，检测后根据不同仪器的具体情况进行清洗维护。如可用75%乙醇、含氯消毒剂对仪器探针、管路等进行清洗。

**（六）标本检测后处理**

1．个人防护与消毒：完成检测后，操作人员摘下防护材料时，不要触碰正面。脱防护服之前，全身喷雾消毒，按标准流程依次脱除个人生物安全防护装备，污染面切勿接触内部衣物。眼罩使用后用含有效氯2000mg/L消毒液浸泡30分钟，干燥保存备用。实验人员应加强手卫生措施，可选用有效的含醇速干手消毒剂，特殊条件下，也可使用含氯或过氧化氢手消毒剂；有肉眼可见污染物时应使用洗手液在流动水下洗手，然后消毒。

2．废弃物管理：所有的危险性废弃物应遵循《医疗废物管理条例》和《医疗卫生机构医疗废物管理办法》的要求，依照统一规格化的容器和标示方式，完整并且合规地标示废弃物内容，对生物安全废弃物严格执行分类处理程序。

（1）废液的处理：感染性废液采用化学消毒或物理消毒方式处理，并对消毒效果进行验证，确保彻底灭活。

（2）固体废物的处理：

拧紧采血管盖，将废弃样本装入封口袋中并做好标记，回收到具有密封功能的储存盒中，盒子存放在标本间冰箱，专项值班人员上锁。凡处理过高危患者标本的相关实验用品(试管，吸头等)及其标本，必须严格遵循活病毒生物安全操作要求，采用压力蒸汽灭菌处理，并进行实验室换气等，防止次生危害。

3.实验室终末消毒

终末消毒程序按照《疫源地消毒总则》（GB19193-2015）附录A执行。

（1）物体表面和地面：清洁后，使用含有效氯2000mg/L消毒剂擦拭物体表面和拖地，作用30分钟。

（2）空气消毒：物体表面和地面清洁、消毒后开窗通风，无人条件下可用紫外线消毒30分钟以上，消毒完毕充分通风。

**四、实验室生物安全操作失误或意外的处理**

1.当出现标本飞溅、采血管、离心管破损，造成局限污染，使用有效氯含量为0.55%消毒液进行消毒，消毒液需要现用现配，消毒30分钟以上。

2. 皮肤被污染物污染时，应立即清除污染物，再用一次性吸水材料沾取 0.5% 碘伏或过氧化氢消毒剂擦拭消毒 3 分钟以上，使用清水清洗干净; 粘膜应用大量生理盐水冲洗或 0.05% 碘伏冲洗消毒。

3.记录并上报局限污染或实验室污染发生情况和处理情况。

**参考文献**

[1]国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第五版修正版）[EB/OL].2020

[2]国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南（第四版）[EB/OL].2020

[3]国家卫生健康委员会.新型冠状病毒实验室生物安全指南（第二版）[EB/OL].2020

[4]国家卫生健康委员会.特定场所消毒技术方案（第二版）[EB/OL].2020

[5]中华医学会检验医学分会. 2019新型冠状病毒相关实验室检测的生物安全指南（试行第一版）[EB/OL].2020

[6]王菁,刘璐,郑恒,丁玉峰.治疗药物监测的研究进展[J].中国医院药学杂志,2017,37(01):1-8.

[7朱婷婷,芮建中,周国华.治疗药物监测技术质量保证的发展状况[J].药学与临床研究,2014,22(05):427-432.

[8]周素琴,张鸿燕,赵慧.血药浓度监测技术的进展及存在的问题[J].中国医院药学杂志,2009,29(07):568-571.

[9]陈柯君,李健.血液制品病毒灭活的研究进展[J].中国消毒学杂志,2017,34(02):166-171.

[10]谭美芳,单桂秋.血液成分病毒灭活的研究进展[J].华南国防医学杂志,2012,26(06):610-613+618.

[11]Safety Office of HKU. Work with Potentially Infectious Samplesincluding Blood, Blood Products, HumanTissues and other Clinical Specimens[EB/OL].2011

**起草专家组名单：**

|  |
| --- |
| **执笔：** |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院药学部 | 主任药师 |
| 关文达 | 广州呼吸健康研究院临床病毒室 | 助理研究员 |
| **成员（以姓氏拼音为序）：** |
| 陈孝 | 中山大学附属第一医院药学部 | 主任药师 |
| 赖伟华 | 广东省人民医院药学部 | 主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大南方医院药学部 | 主任药师 |
| 谭俊 | 广州市第八人民医院药学部 | 副主任药师 |
| **秘书：** |
| 周守宁 | 广州医科大学附属第一医院药学部 | 药师 |
| 谢慧 | 广州医科大学附属第一医院药学部 | 副主任药师 |
| 郭晓亮 | 广州医科大学附属第一医院药学部 | 药师 |