

Marvelous™ (MRVLS)

爱康医疗的革新性产品：

最小残留量的神奇三通阀

作者：

Ilana Regev 医学博士

Amit Shlezinger, BSc.

Elcam Medical

修订版 9C, 2021 九月



摘要

在医院，特别是重症监护室（ICU）和其他在病患护理中使用导管及相应配件的科室，导管相关的血液感染症（CRBSI）是常见的症状，而且愈发成为令人忧虑的一个问题。

通常为了便于操作，导管套件上装有三通阀，降低三通阀上的细菌定植和增生风险，有助于减少导管的细菌定植。另外，对医护人员来说，针刺粘针创伤及由此带来的感染是一种常见风险。降低针刺风险可以提高医护人员和患者的安全。

作为美国和欧洲三通阀 OEM 市场的领先者，商爱康医疗，推出最新设计的 **Marvelous™**三通阀，用以提高患者和医护人员的安全性。

爱康医疗的 **Marvelous™**产品在标准三通阀（STP）基础上，增加了两项新功能特性，目的是预防感染，提高患者安全：

- 1) 鲁尔激活的无针阀：连接到管路上，可起到屏蔽细菌的作用，而且不用打开管路就可以访问管路，实际上形成了一个封闭系统，可实现无针连接；
- 2) 最小残留量：自动冲洗侧接头及流道，最大程度减少三通阀的死腔，有助于防止细菌定植。

为了验证 **Marvelous™**一般人类用途的安全性，特别是最小残留量这一特性的具体功用表现，爱康医疗通过公认的权威实验室进行了测试。冲洗研究旨在证明，在冲洗后的血液残留方面，**Marvelous™**的极少死腔和残留量的功能特性，在具体表现上与市面上的其它装置同样安全。这通过冲洗完管路和接头后在采血接头处测量 **Marvelous™**的血液残留量，并与其它相应装置进行比对来实现。残留血液的细菌污染研究是冲洗研究的延续，旨在确定含有低浓度血液的生理盐水中不同时间的细菌滋生特征。通过模拟医院操作程序对 **Marvelous™**进行了机械性溶血测试，并按照 FDA 的建议书及 ISO 10993-1 国际标准对生物适应性进行了评估。

所有测试结果都表明，**Marvelous™**就其使用用途而言是安全的，而且确实具有残留量极少的功能特性。

机理

重症患者通常会入住重症监护室（ICU），在这类患者的护理中，基本都需要使用中心静脉导管（CVC），用于静脉（IV）输液、给药、输注血液制品和输入胃肠外营养液。另外，CVC还可用于监测危重患者的血流动力学状态以及采集血样。CVC套件中包括一个或多个三通阀（STP）。这些三通阀充当进入患者血液循环系统的接头，并用于不同的治疗。在重症护理中，CVC不可或缺，但同时也带来了严重的并发症风险，最常见的就是感染（1-4）。感染可能会沿导管隧道的穿刺点局部化，可能扩散进入血流，或转移到身体其它部位并导致特定器官感染（3）。根据美国疾病预防控制中心（CDC）的数据，仅美国ICU每年报告的导管相关的血液感染症（CRBSI）就超过80,000例（每年总共250,000例）（5）。CRBSI可使死亡率增加10%到20%，提高发病率，延长了住院时间，增加了医护成本 - 每例感染增加3700-29000美元（5、6）。

导管相关的感染的发病机理复杂，因素很多。

已证明这涉及到两个重要机理：

1.与穿刺点相关：导管穿刺点处的皮肤微生物会沿导管通道迁移，使导管和内部组织发生微生物定植，导致局部的感染开始发展蔓延（7-8）。

2.与导管各端口相关：导管各端口是与其它软管或注射器相连接的部位，通常通过三通阀进行连接后，进行输液/给药及监护等操作。

频繁操作导管端口所造成的污染，可能会导致导管腔内发生细菌定植情况（9-12），并可能发生感染性并发症。

这两种导管污染机理的相对重要性取决于多个因素，而且业内对此讨论之声不断（6）。从事导管微生物定植研究的三家不同组织（Salzman、Linares 和 Cicco）都发现，导管端口是造成导管相关性感染和菌血症的最常见源头（三家研究得出的比例分别为 54%、70%和 45%）（9,12,130）。

三通阀（STP）是一种多向旋塞阀，与导管连接后（有时同一套中心静脉导管可接多个三通阀），可进行各种介入治疗’比如输入不同药液、肠胃外培养和采血。常用的三通阀设计有近端（公）接头

和远端接头，用作管路入口和出口，还有一个侧（母）接头，用于连接注射器进行注射或采血（如上所述）。由于三通阀的设计特点，侧接头注射器连接点与远端接头和近端接头之间的液流的汇合处存在死腔。即便采用标准的冲洗程序，也无法有效清除液体流过这个空间后的所有残留物，因而会积聚碎屑。治疗期间，导管会一直插入于血管中，三通阀内部碎屑的积聚有利于在“死腔”区域发生细菌定植，从而引发 CRBSI（14）。三通阀的反复操作也会增加三通阀受污染的可能性，使其成为院内感染的主要来源（15）。

2002 年以来的 CDC 报告表明，三通阀污染较为常见，在 45%-50%的 CRBSI 案例中都有发生（5）。

因此，减少三通阀发生微生物定植的可能性，有助于降低导管微生物定植的发生率。

残留量最少的可擦拭鲁尔激活三通阀 (Marvelous™) 神奇三通

爱康医疗是全球领先的一次性流体控制医疗器械生产商。

有鉴于使用三通阀治疗的患者发生院内感染的风险很突出，公司目前设计了一款创新型三通阀 **Marvelous™**，旨在提高患者和医护人员的安全性，特别是在重症监护室、肿瘤科和透析室治疗的患者，这类患者在所有使用三通阀的患者总数中占 50% 以上。**Marvelous™** 在标准三通阀（如图 A 所示）基础上增加了两项功能。

第一个组件是**鲁尔激活的无针阀**，它可通过超声波焊接工艺连接到产品上，代替一个或两个鲁尔母接头。图 B 对此功能做了描述（新组件的描述在文本框中用黄色突出显示）。

鲁尔激活的无针阀组件由爱康从 Halkey-Roberts 采购，其设计基于 Halkey-Roberts 在 2001 年 3 月 6 日获得 510(k) K002689 批准的**无针注射接管阀**。鲁尔阀具体如图 C 所示。

这种阀有一个弹性“阀杆”，可使母接头（鲁尔接头）保持闭合，而无需使用盖帽来闭合，避免了泄漏和/或接头污染。

弹性阀杆有一个缝隙，可使“阀杆”处于打开或闭合状态。当通过这个**鲁尔激活**组件将鲁尔公接头插入闭合的母接头时，会自动打开流道，以便进行注射或采血；在取出鲁尔公接头后，由于阀门弹性阀杆自身的密封作用，母接头会自动闭合。

该阀的实际作用相当于在三通阀上的集成了一个无针阀。这种无针阀设计，在最大程度针刺风险之外，在注射或采样前后无需使用护帽及操作三通阀手柄，为医护人员带来极大便利。在插入鲁尔公接头前，请按相关安全性操作要求，使用酒精等无菌液擦拭阀门顶部以达到消毒的目的。

鲁尔激活的无针阀实现了三通阀的无针操作，因而改善了医护人员的安全性；同时，该阀门可形成一个屏蔽细菌的封闭式系统，有助于防止污染，抵御感染。

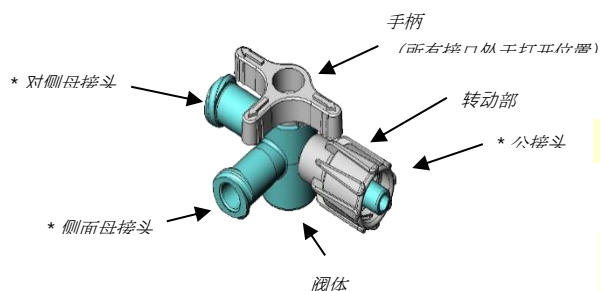


图 A:
爱康标准型三通阀模型

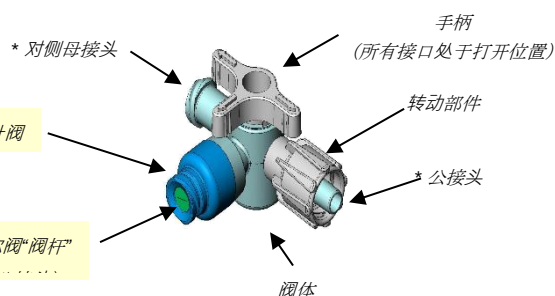


图 B:
配备鲁尔阀的爱康三通阀模型

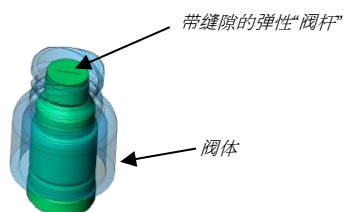


图 C:
鲁尔阀- 图示
本文中的术语接头即表示鲁尔接头。

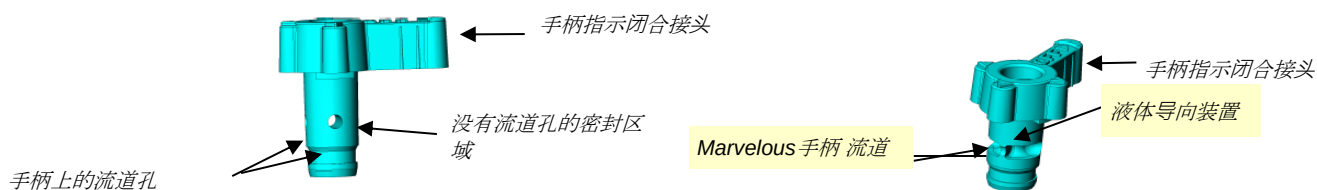
增加的第二个改进是“最少残留量”功能。传统的三通阀由阀体和手柄组成，二者之间有用作流道的线性通孔，使液体只能穿过手柄流过 (参见下面的图 D)。另外在该通孔的垂直方向还有一个侧孔，用作连接侧接头与通孔的流道。这样的设计会在三通阀内留下无法持续冲洗的区域 (也就是侧孔部位)。最少残留量功能使液体环绕手柄流过，这样就始终能够冲洗到全部三通阀手柄的内部容量。此外，手柄上有液流导向设计，能引导液流进入由三通阀壳体的侧接头和阀门形成的内部容量区域 (参见下面的图 E)。

这种独特的设计使用户在实施医疗程序期间能通过管路中的纯线性液流持续冲洗，从而大幅减少三通阀中的“残

留量”，进而有助于防止细菌定植。最少残留量的优势在于简化了三通阀的冲洗，除了操作简便，还可以降低成本，减少临床医生的工作，同时在实施医疗程序期间能够一直冲洗三通阀，使其保持清洁。

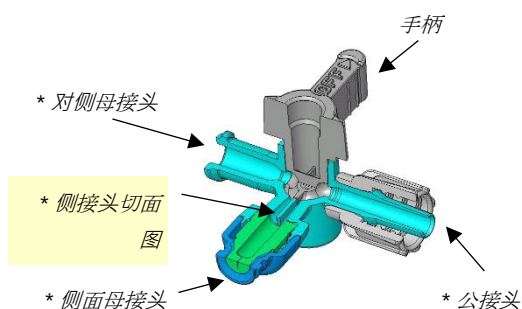
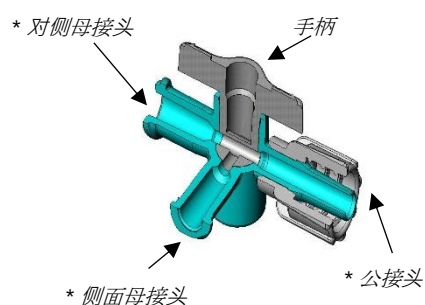
最少残留量功能是通过改动三通阀手柄和阀体设计来实现的。这种改动改变了流道，将传统的液体穿过手柄通孔的方式变为在手柄中利用液体导向设计而形成“环绕式通道”的方式。Marvelous™手柄通道和流体导向装置如图 E 所示。

Marvelous™阀体切面图如图 G 所示。图 H 对比显示了 Marvelous™与带鲁尔阀的三通阀的液体流道和残留量。



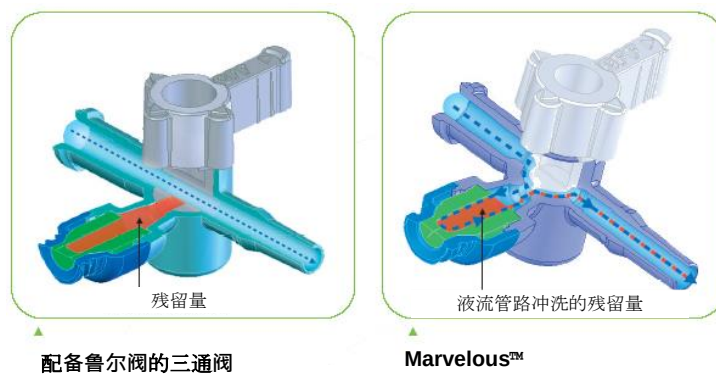
图D:
爱康标准型三通阀中的手柄流道孔模型

图E:
爱康 Marvelous 的手柄通道和液体导向装置模型



图F:
爱康标准型三通阀模型

图G:
爱康 Marvelous 模型阀体切面图



图H:
Marvelous 与配备鲁尔阀的三通阀的流道和残留量比较图

Marvelous™在静脉输注 (IV) 及监护的应用。

对于 **IV 应用**，爱康提供 **Marvelous™Large Bore (LB)** 版本，流速可达 200 ml/分，能够满足 IV 治疗中的高流量输液需求。Marvelous 在 IV 应用中的优势主要在于其持续冲洗功能有助于防止污染，降低感染率。

对于 **监护应用**，爱康推荐使用 **Marvelous™Economy** 版本，其流速为 140ml/分，符合监护应用中的低流速需要。Marvelous™在监护应用中的优势是：

- 1) 由于旋转手柄能够引导液体离开阀门，因此能够保持侧接头自冲洗性能，软弹性阀杆也不会对创压信号带来过多阻尼影响；
- 2) 在采样时可以节省时间和人工，因为采血后只需对三通阀冲洗一次（与此相对，常规三通阀需要冲洗两次，即冲洗阀门和冲洗管路）；
- 3) 极少的血液残留有助于防止污染，降低感染率。

Large Bore 和 Economy 版都适合 IV 和监护应用。

Marvelous 的安全性及功能

爱康医疗进行大量的测试，来确定 Marvelous™对一般人类用途的安全性，特别是最少残留量这一特性的具体功用表现。所有测试均由通过认证且业内认可的实验室来完成。

A. 冲洗研究

此项研究的目的是说明 Marvelous™的最少死腔和最少残留量功能在冲洗后的血液残留方面与市面上其它装置一样安全，甚至更安全。

通过清洗完管路后在无针阀处血液残留量的对比 (Marvelous™与另一自冲洗采血装置进行对比以及清洗管路和接头后在采血接头处 (Marvelous™与常规 4 路三通阀 + 知名的鲁尔阀进行对比) 测量 Marvelous™的血液残留量，并与其它相应装置进行对比来进行。此测试程序旨在模拟医院实际的医疗操作 (16)。

在一项研究中，使用带直连式储液器的监护套件，将 Marvelous™与两个常用采血接头进行了对比：

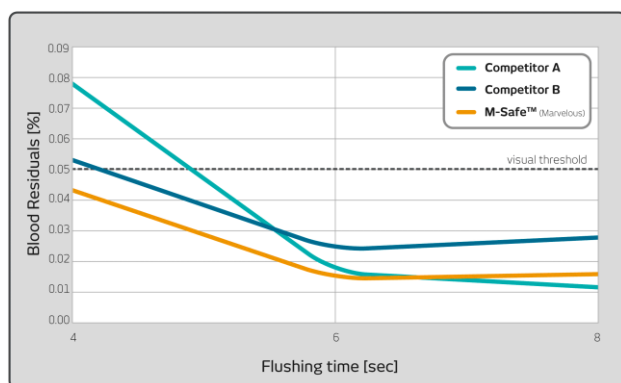
- 动脉压力监测组件包括采血接头和储液器，灌有生理盐水，其尖端浸入血液中。
- 通过操作储液器将混有血液的生理盐水抽入管路。抽吸的血液量按照医疗惯例设定为尖端和采血接头之间容量的 4 倍，以确保采样接口处为纯净血液。
- 一些血液通过接口流回。
- 混合血液在直连式的储液器的作用下沿管路向下流回。
- 使用直连式冲洗装置冲洗管路和接口约 X 秒钟 [X= 4、6、8]。
- 通过被测试的采血接头收集残留血液的样本。
- 通过 DAS* 光电子能谱法以 234nm 波长测定残留血液量。
- 每个测试组包括 10 个产品。

在使用直连式的冲洗装置冲洗 4、6、8 秒 (冲洗时间) 后，三类产品测得的残留血液没有显著差异 ($LOQ^* < 0.00001 \text{ mg/L}$) ($\text{Alpha} = 0.05$)。我们因此可得出结论，在使用带储液器的监测套件进行测试时，Marvelous™与市面上的其他采血接头相比一样好或者更好 (图表 1)。

在第二项研究中，使用不带直连式储液器的监测套件，将 Marvelous™与连接到三通阀上的一些常用鲁尔阀进行了对比：

- 动脉压力监测组件包一个连有鲁尔阀的采样三通阀，并灌有生理盐水，其尖端浸入血液中。
- 通过操作管路顶部的注射器将混有血液的生理盐水抽入管路。抽吸的血液量按照医疗惯例设定为尖端和采血接头之间容量的 4 倍，以确保采样接口处为纯净血液。

- 通过被测试接头抽吸血液。
- 使用直连式的冲洗装置分别冲洗管路和接口约 X 秒钟[X= 1、2、3、4]。
- 通过被测试的采血接头收集残留血液的样本。通过 DAS* 光电子能谱法以 234nm 波长测定残留血液量。
- 每个测试组包括 3-10 个产品。
- 所有产品组的测试表明, 1 秒冲洗与 2 秒冲洗后血液残留浓度有显著差异 (LOQ**<0.00001 mg/L)(Alpha=0.05). 2 秒冲洗、3 秒冲洗与 4 秒冲洗相比较, 血液残留浓度没有显著差异。



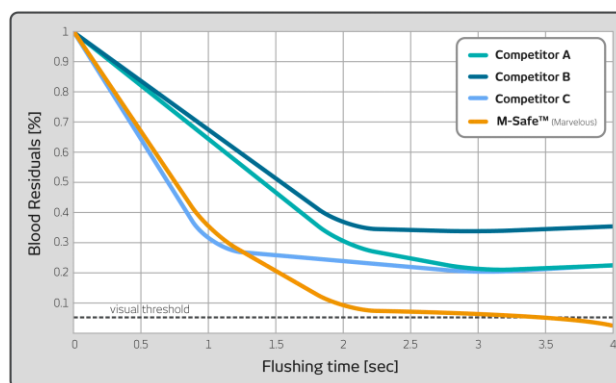
图表 1:
血液残留与冲洗时间 – Marvelous 与竞争产品的比较
(使用带储液器的监测套件)

- 在所有冲洗时间 (1 秒、2 秒、3 秒、4 秒)下, 不同的待分析产品之间在血液残留浓度上有显著差异 (LOQ**<0.00001 mg/L)(Alpha=0.05)

Marvelous™始终处于曲线较低端 (较低血液残留浓度), 我们因此得出结论, 在使用不带储液器的监测套件进行测试时 Marvelous™与市面上其他采血接头相比, 一样好甚至更好 (图表 2).

*DAS –阵列式全光谱分析仪

** LOQ –定量限 –分辨率指数 - 光电子谱仪可监测到的最低值。



图表 2:
血液残留与冲洗时间 – Marvelous 与竞争产品的比较
(使用不带储液器的监测套件)

B. 残留血液的细菌污染

此项研究是冲洗研究的延续, 目的是确定含有低浓度血液的生理盐水中不同时间的细菌滋生特征。此研究旨在模拟 Marvelous™在医院环境下的真实使用情

况 – 在室温下, 细菌随生理盐水溶液进入有血液残留的三通阀腔内 (17).

- 研究中对四种生理盐水血液稀释度 (0.1%、0.05%、0.025%、0.01%) 进行分析, 采用一个对照组 (生理盐水溶液)。
- 根据 Marvelous™在医院环境下的使用特点, 设备操作 (使溶液通过阀门) 的最长时间间隔为

12 小时，因此，在 6 小时和 12 小时后对细菌滋生情况进行检查 (以往的研究显示，在预防接种后 4 小时内没有细菌滋生情况)

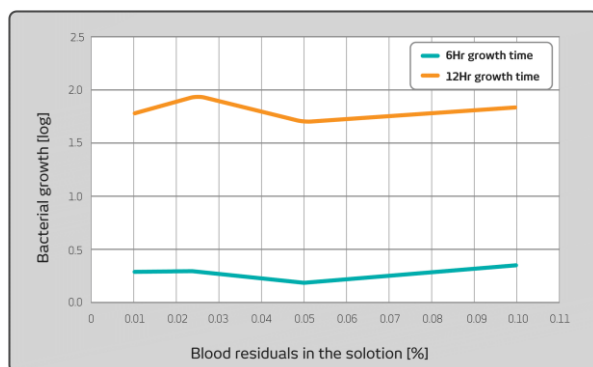
测试的微生物为金黄色葡萄球菌

ATCC 6538, 2 种初始浓度 – 3.2×10^2 和 3.2×10^4 。

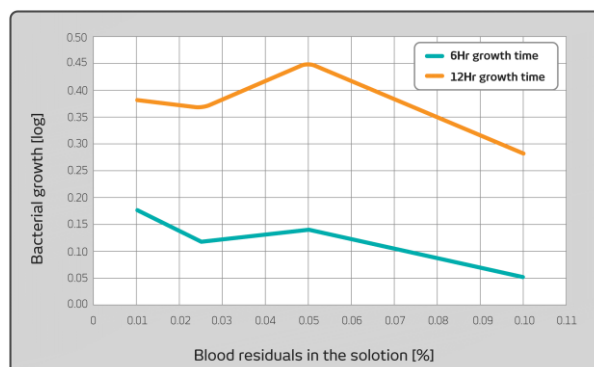
- 按照实验室操作规程，初始接种浓度与最终细菌浓度之间需要存在 0.5 的对数差异，才能证实菌群在滋生。这通过以下公式计算：

$$\text{LOG ("最终细菌浓度")} - \text{LOG ("初始接种浓度")} > 0.5。$$

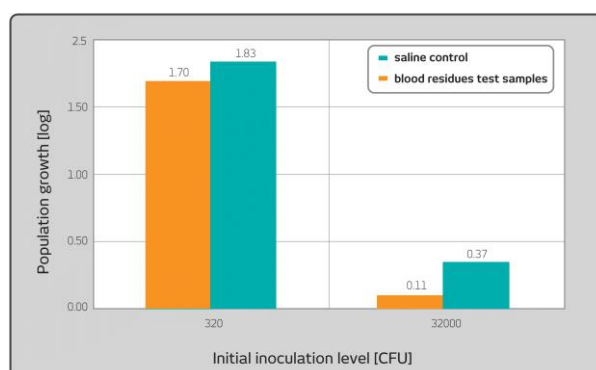
- 该研究通过试管来进行。
试验结果显示，在血液残留百分比与最终细菌计数之间没有相关性，因此，在所评估的浓度范围，血液残留差异对细菌滋生没有影响 (图表 3、4)。图表 5 表明，与生理盐水对照组比较，血液残留不会促进细菌滋生。
图表 3 和 4 也表明，将生长时间从 12 小时缩短为 6 小时，最终细菌计数会显著下降，因此，频繁使用 Marvelous™ 可防止细菌滋生到可对患者造成风险的数量。



图表 3:
细菌滋生与血液残留之间的相关性
(6 小时和 12 小时后)
(初始接种浓度 – 3.2×10^2)



图表 4:
细菌滋生与血液残留之间的相关性
(6 小时和 12 小时后)
(初始接种浓度 – 3.2×10^4)



图表 5:
细菌滋生 - 生理盐水对照组与血液残留测试样本对比 - 繁殖 12 小时后

C. 机械性溶血

通过模拟医院操作程序对 Marvelous™进行了机械性溶血测试。使用 Marvelous™以三种不同流速 (1ml/0.5 秒、1ml/2.5 秒和 1ml/5 秒) 从装有奶牛血液的储液器抽取血液；使 Marvelous™手柄相对于应在的位置偏离 10°和 25°，以 1ml/5 秒的恒定流速抽取血液。

在对照组中，使用 23G 针头和 3ml 注射器或者只使用 3ml 注射器抽取血液。使用常规三通阀作为溶血的黄金标准。每个测试组包括 10 个产品。目前化学性溶血的国际标准是 5%，但最近的研究宣传，与聚乙烯接触期间的化学性溶血为 0.7%，由于三通阀手柄为聚乙烯材料，因此将验收标准设定为 0.7%。溶血水平使用 DAS（阵列式全光谱分析仪）来确定。

试验结果表明溶血度均低于 0.42%，远低于验收标准。与黄金标准比较，没有观测到统计学意义上的显著差异。**我们的结论是，爱康医疗的 Marvelous™不会引发机械性溶血。**

D. 生物相容性

生物相容性评估按照 FDA1995 年 5 月 1 日发布的备忘录 G95-1 以及国际标准 ISO 10993,-1 的“外部使用、间接接触血管、长时间接触 (至多 96 小时)”类别来执行。

按照该类别，需要执行并成功通过以下类型的测试：细胞毒性、系统毒性、皮内反应、致敏性和化学性溶血。

所有测试均由美国 Namsa 实验室执行。

根据爱康医疗所做的研究和测试结果，以及本文档中的详细信息，我们得出结论，最少残留量功能按其规格所述发挥了作用，**Marvelous™**可安全用于人类应用。

保质期：

Marvelous™从机械和功效方面进行了测试，结果证明保质期可达 5 年。

过去 25 年间，爱康医疗一直完全按照 FDA CFR 21 820 质量体系规范、及 ISO 13485:2016 标准从事各类市售医用三通阀的制造。

合规状况：

Marvelous™已获得 510(k)批准，通过 CE 认证。

爱康持有以色列卫生部以及美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧盟医疗器械指令 MDD (附录 II 第 3 节列出的议会指令 93/42/EEC) 的上市许可证。

References

- 1.Collignon PJ.Intravascular catheter associated sepsis: a common problem.
The Australian Study on Intravascular Catheter Associated Sepsis.Med J Aust 1994;161:374-8.
- 2.Heiselman D. Nosocomial bloodstream infections in critically ill patients.JAMA 1994;272:1819-20.
- 3.Norwood S, Ruby A, Civetta J, Cortes V. Catheter-related infections and associated septicemia.
Chest 1991;99:968-75.
- 4.Pittet P, Wendzel RP.Nosocomial bloodstream infections.Secular trends in mortality rates and contribution to total hospital deaths.Arch Intern Med 1995;155:1177-84.
- 5.O'Grady NP.Et al.Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections.CDC, 2002 Report.
- 6.Pearson ML.Intravascular device-related infections: an overview.Am J Infect Control 1996;24:262-93.
- 7.Ljungman P, Hagglund H, Bhjorkstrand B, Lonnqvist B, Ringden O. Perioperative teicoplanin for prevention of Gram-positive infections in neutropenic patients with indwelling central venous catheters: a randomized, controlled study.Support Care Cancer 1997;5:485-8.
- 8.Snydman DR, Pober BR, Murray SA, Gorbea HF, Majka JA, Perry LK.
Predictive value of surveillance skin cultures in total parenteral nutrition-related infection.
Prospective epidemiologic study using semi-quantitative cultures.Lancet 1982;1385-8.
- 9.Salzman MB, Isenberg HD, Shapiro JF, Lipsitz PJ, Rubin LG.A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates.J Infect Dis 1993;167:487-90.
- 10.Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci in surfaces of intravenous catheters.J Infect Dis 1982;146:479-82.
- 11.Sitges-Serra A, Linares J, Perez JL, Jaurieta E, Lorente L. A randomized trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition.J Parenter Enteral Nutr 1985;9:322-5.
- 12.Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments.J Clin Microbiol 1985;9:322-5.
- 13.deCicco M, Chiaradia V, Veronesi A, et al.Source and route of microbial colonization of parenteral nutrition catheters.Lancet 1989;2:1258-61.
- 14.Medical Anti-Bacterial Stopcock, Business plan, Elcam Medical, June 2004.
- 15.McArthur et al., Stopcock Contamination in an ICU, *The American Journal of Nursing*, Jan. 1975.
- 16.Blood residues analysis/ Igal Bar-Ilan Ph.D / Migal Ltd for Elcam Medical.
- 17.Bacterial growth characterization in saline solutions containing low concentration of blood in different time periods/ Aminolab Ltd.For Elcam Medical