

文章编号: 1672-3384(2009)-06-0037-05

全肠外营养液配置稳定性的影响因素和应对措施

【作者】 陈莲珍¹ 曾艳²

1 中国医学科学院肿瘤医院药剂科 (北京 100021)

2 首都医科大学宣武医院药剂科 (北京 100053)

【摘要】 本文介绍了影响肠外营养液配置时稳定性的因素,包括脂肪乳的不稳定性、药物配伍不当会产生沉淀、维生素和微量元素的降解以及包装材料的吸附等,确定肠外营养液处方组分合理化的设计。

【关键词】 肠外营养; 稳定性; 破乳; 药物配伍

【中图分类号】 R459.3

【文献标识码】 A

全肠外营养液是经静脉途径供应病人所需的营养要素,包括热量(碳水化合物、脂肪乳)、氨基酸、电解质、微量元素、维生素等。将上述各种营养成分混合后同时输入,在混合、储藏过程中,各种营养成分相对原来的单一制剂稳定性有所下降,患者实际输入的营养成分含量达不到要求,甚至这些不稳定的营养成分发生某些物理化学变化以后,会对患者的身体造成损害,甚至威胁生命。为此本文对影响肠外营养液的各种不稳定影响因素进行分析,总结保持肠外营养液的有效性、安全性、稳定性应该采取的措施,确定肠外营养液处方组分合理化的设计。

1 影响肠外营养液稳定性的因素和应采取的应对措施

1.1 脂肪乳的不稳定性

脂肪乳是人们采用乳化剂和机械力将微小的油滴均匀地分散在水相中构成的两相体系。油滴的粒径一般控制在 $0.4 \sim 1 \mu\text{m}$,以接近人体液中乳糜微粒的大小。人肺部的微血管直径大约是 $5 \mu\text{m}$,如果油滴的粒径超过 $5 \mu\text{m}$,油滴容易停留在这些部位,造成肺部栓塞。因此各国药典对静脉用脂肪乳的粒径均有严格规定。2005 年中国药典规定静脉用乳状液型注射液中乳滴的粒度 90% 应在 $1 \mu\text{m}$ 以下,不得有 $>5 \mu\text{m}$ 的乳滴。美国 32 版药典规定乳滴粒径 $>5 \mu\text{m}$ 的比例(the volume-weighted percentage of fat greater than $5 \mu\text{m}$, PFAT₅)不得 $>0.05\%$ 。现

在市售的脂肪乳产品一般选用卵磷脂作为乳化剂。卵磷脂分子紧密地排布在油滴与水相的界面上,阻止了油滴的直接接触。并且由于磷脂分子的电离和吸附作用,使油水界面上带有一定量的负电荷,由于静电吸引,这个负电荷层外又吸引着一层正离子,油水界面上形成了一个双电层。从油相表面到水相存在着电位差(ζ),这个电位差使油滴之间相互排斥,电位差越大,排斥力越大,油滴越稳定。所以脂肪乳一般是比较稳定的产品,储存期一般在 2 年左右。可将脂肪乳加入到全胃肠道营养液中以后,有多种因素可能使脂肪乳的油滴相互融合,粒径增大,继而析出肉眼可见的黄色油滴,发生明显的两相分离,此称为脂肪乳的“破乳”。由于“破乳”不仅使患者不能很好的利用脂肪酸,还可能损害其健康,所以美国药典对经过混合后营养液中油滴的直径将作出限定^[1], PFAT₅ 范围可能在 $0.05\% \sim 0.4\%$ 。美国药典还规定脂肪乳油滴的粒径一般不能为肉眼所观测,而需要运用激光散射法、光子相关性光谱法、光衰减法等特殊方法来检测。

肉眼可见的脂肪乳失稳定的现象可分为两种,一种是营养液上表面形成半透明的乳化层。乳化层内聚集着油滴,但油滴由于表面的卵磷脂层还未发生融合,摇匀以后还能够使用。但乳化层的油滴密度大,容易发生碰撞融合,油滴的粒径将不断增大直到析出黄色的油滴,进而发生油水分层,这时

的变化即是不可逆的。影响脂肪乳剂稳定性的因素有以下几个方面。

1.1.1 pH 值 实验证明,随着 pH 值的降低, ζ 电位将逐渐减小,乳剂将趋于不稳定。一般市售的葡萄糖输液都属于酸性溶液,药典规定葡萄糖溶液的 pH 值规定在 3.2 ~ 5.5,但厂家不同、批号不同,葡萄糖输液的 pH 值存在差异,所以肠外营养液中葡萄糖输液的来源、浓度以及体积将对脂肪乳的稳定性造成影响。另外,氨基酸溶液及其他电解质溶液的 pH 值也会对营养液的 pH 值造成影响。另外,加入液体总量应不小于 1500mL,混和液中的葡萄糖的最终浓度为 0% ~ 23%,有利于混合液的稳定。

1.1.2 氨基酸溶液 氨基酸溶液对脂肪乳的影响较为复杂,不能一概而论。由于氨基酸分子是两性分子,具有一定的缓冲作用,所以对脂肪乳有一定的保护作用。但由于各厂家氨基酸输液所含的氨基酸种类不同,其缓冲能力不同,所以无法判断氨基酸溶液对营养液的作用。

1.1.3 电解质 阳离子在一定浓度范围内将影响脂肪乳的稳定性,尤其是多价的金属离子。一般价数越高,对脂肪乳的“破乳”作用越大。所以 3 价的阳离子如铁离子比 2 价的阳离子如钙离子和镁离子的作用要强。虽然 1 价的金属离子作用较弱,但如果达到一定高的浓度,也会产生“破乳”的作用。但一般成年人每天所需要摄入的 1 价离子和 2 价离子的量还达不到“破乳”的浓度范围^[2-3]。

1.1.4 脂肪乳脂肪酸的种类 现在市售脂肪乳常见的有两种,一种是长链脂肪酸脂肪乳(LCT),一种是中长链脂肪酸脂肪乳(LCT/MCT)。有实验发现,用同样的营养液处方,但分别选用同样体积同样浓度的 LCT 和 LCT/MCT 配成营养液,LCT/MCT 配成的营养液稳定性要强于前者配制出的营养液。可能是 LCT/MCT 脂肪乳产品的脂肪微粒的半径原本较小的缘故^[4]。

1.1.5 影响脂肪乳脂质过氧化的因素 脂肪乳的脂质过氧化也是脂肪乳不稳定的一个方面。脂质

过氧化会加剧受到创伤等处于应激状态的患者组织破坏、炎症反应及免疫系统破坏的发生,进而影响肺脏、肝脏、心脏和肾脏的功能。某些脂肪乳内本身添加维生素 E 等抗氧化剂,或者营养液中含有抗氧化剂组分,可预防脂肪乳的脂质过氧化发生^[5]。

1.2 保持脂肪乳稳定性的措施

1.2.1 注意 pH 值 要注意加入到营养液中的输液产品的 pH 值,有条件的话,要对每一批次的各种输液产品尤其是葡萄糖溶液进行 pH 测定,并作记录,综合考虑在混合过程中及输液产品混合以后营养液的 pH 值,不要让 pH 值过小,以免影响脂肪乳的稳定性。如无法做到,起码在配制过程中,要注意不要将葡萄糖溶液与脂肪乳溶液直接混合,以免酸性的葡萄糖溶液直接“破乳”。

1.2.2 注意电解质 要注意营养液中电解质的浓度,尤其是多价金属离子的浓度,不要超过临界范围。一般控制阳离子浓度 $< 150\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,镁离子浓度 $< 3.4\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,钙离子浓度 $< 1.7\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。不要将浓盐(10% NaCl 溶液)与脂肪乳直接混合。

1.2.3 注意脂肪乳的成分 经济条件许可的情况下,优先选用中长链脂肪酸脂肪乳及含有维生素 E 的脂肪乳。

2 药物配伍不当会产生沉淀(晶体小微粒)

当不相容的各种盐类相混合,会产生不溶性的固体小颗粒,如果直径超过 $5 \sim 7\mu\text{m}$,而进入中枢循环,将对患者的生命构成威胁。

2.1 磷酸钙沉淀的生成 钙和磷均是人体每天必须摄入的元素,所以营养液中通常要加入这两种成分。但磷酸氢钙(CaHPO_4)却是最危险的结晶性沉淀,这种沉淀的生成会导致输入营养液的患者发生间质性肺炎、肺栓塞、肺衰竭进而威胁生命。美国已有数例患者由于输入产生了磷酸氢钙的营养液而死亡^[1]。磷酸氢钙的生成固然与营养液中的浓度有关,还与 pH 值和温度有关,一般, pH 值越高,温度越高,越易出现磷酸氢钙沉淀。另外,与配制

营养液时的混合顺序也有关系。一般来说,应该在先加入磷酸根,钙在混合顺序的末尾加入,能减少沉淀产生的概率。另外,氯化钙比葡萄糖酸钙较易产生沉淀;有机磷制剂如甘油磷酸比磷酸根的无机盐类易产生沉淀。

2.2 碳酸钙沉淀的生成

有时在纠正患者的酸碱失衡时,选用碳酸氢盐。但碳酸氢盐容易与钙离子反应产生不溶的碳酸钙沉淀。

2.3 草酸钙沉淀的生成

当大剂量使用维生素 C 时,容易与钙离子产生草酸钙沉淀,因为维生素 C 的性质极不稳定,在营养液中容易降解产生草酸。而草酸根与钙离子容易产生草酸钙的沉淀^[3]。

2.4 避免产生沉淀的措施

2.4.1 注意各种营养成分的配伍 容易产生沉淀的要分开输注,或选用替代品。营养液中有一定浓度的钙离子存在时,在需要大剂量输入维生素 C 时,维生素 C 应单独输注,尽量不要加入肠外营养液中;在选用碱性试剂时,可以用醋酸钾或醋酸钠来代替碳酸氢钠。

2.4.2 注意各种成分的体积和浓度 如果营养液中容易产生沉淀的物质同时出现,一定要注意各种成分的体积和浓度,不仅仅是最终体积和浓度,还要注意在配制过程中的浓度,例如要严格注意在加入钙离子时营养液的体积和磷酸根的含量。

2.4.3 注意混合顺序 在配置胃肠外营养液时应注意混合的顺序,例如为避免产生磷酸氢钙沉淀,在混合时,要先加入磷酸根;混合顺序的末尾加入碳酸根。

2.4.4 注意钙制剂的选择 为避免磷酸氢钙沉淀的生成,选用钙制剂最好选用葡萄糖酸钙;选用磷制剂,也最好选用有机磷制剂。

2.4.5 注意加入前的检查 在加入脂肪乳之前要仔细观察营养液中是否已产生沉淀或浑浊现象。但肉眼并不能观测到所有已产生的沉淀,所以最好还是要使用在线过滤器。

3 维生素的降解

3.1 维生素 C 的降解

维生素 C 在营养液成分中属于极不稳定的成分,它极易氧化,一般在混合以后几分钟以内就损失 10%~30%,并随着时间的推移含量持续下降。下降的速度受到多种因素的影响。

3.1.1 营养液包装材料对维生素 C 稳定性的影响 现在营养液的包装材料多为聚氯乙烯(PVC),聚乙烯醋酸酯(EVA)及多层袋(一般是由三层 EVA/EVOH 材料组成)。有研究发现,当把一定量的多种维生素和微量元素的溶液加入到分别装有相同配比的 2500mL 的营养液(碳水化合物 1200kcal,脂肪 950kcal,氨基酸 380kcal)的 EVA 袋和多层袋中,维生素 C 在多层袋中的半衰期是 4℃ 时 68.6h, 21℃ 时 24.4h, 40℃ 时 6.8h;在 EVA 袋中的半衰期是 4℃ 时 7.2h, 21℃ 时 3.2h, 40℃ 时 1.1h。由此可见,维生素 C 在多层袋中要比在普通的 EVA 和 PVC 袋中稳定,因为 EVA 袋对空气的透过率比多层袋大,维生素 C 在 EVA 袋中的氧化速率也相对要快^[7]。

3.1.2 容器中残余空气的影响 在将营养液混合完成以后,袋内残存空气中的氧气将对维生素 C 起氧化作用。一般氨基酸输液和脂肪乳输液的输液瓶中充填了氮气或抽真空,但大部分葡萄糖输液、电解质输液的输液瓶中也会残余空气,还有配制过程中引入的气体,这些气体都将影响维生素 C 的稳定性。

3.1.3 营养液组分中的还原性物质对维生素 C 的影响 有些氨基酸输液产品中含有焦亚硫酸钠等还原性物质,有些氨基酸例如半胱氨酸自身具有还原性,有些脂肪乳组分中含有维生素 E,这些物质会和维生素 C 竞争与氧气反应,所以对维生素 C 会具有一定的保护作用。

3.1.4 pH 值的影响 维生素 C 的初始降解产物是氧化型维生素 C(DHAA), DHAA 同样不稳定,仍会以氧化或水解的方式继续降解。DHAA 对 pH 值较为敏感,实验证明,当营养液的 pH 值在 5.8~6.6 时,当 pH 值越接近 7, DHAA 的降解速率越大^[8]。

3.2 维生素 B₁ 的还原

维生素 B₁ 的还原与维生素 C 的还原一样都是令人关注的问题。比较容易引起维生素还原的物质是某些氨基酸输液产品中的还原性保护剂焦亚硫酸钠。还原的速度取决于焦亚硫酸盐的浓度和 pH 值, pH 值上升到 6 时, 反应速度最大^[9]。

3.3 维生素的光降解

维生素 A 的降解途径是光分解而维生素 E 是光氧化途径。有人研究了在光照下, 营养液输注过程中脂肪乳和营养袋的类型对两种维生素光降解的影响。实验发现, 维生素 A 在输注过程中迅速降解, 6h 内损失了 80%, 而脂肪乳的光保护作用不明显, 而维生素 E 在 EVA 袋中的降解作用也很明显, 但多层袋却能够对维生素 E 的光氧化作用起到明显的抑制作用^[10]。

又有实验研究了维生素 A、维生素 E、维生素 K₁ 在营养液中, 脂肪乳存在与否、微量元素存在与否、在玻璃容器中、单层或多层塑料袋中稳定性。发现这 3 种维生素在黑暗条件下储存 20d, 不论在 4℃ 或室温下, 这些维生素都很稳定, 以上条件对维生素的稳定性没有影响。但暴露在日光下时, 观察 3h 后, 维生素 A 的损失率是 100%, 维生素 K₁ 损失率 50%, 维生素 E 在暴露 12h 以后, 浓度没有变化^[11]。

已有实验证明光照可以加速维生素 A、D₂、K₁、B₂、B₆、B₁、叶酸的降解, 其中维生素 A 最为敏感, 其次是维生素 B₂。在光源中, 含紫外线的阳光的光降解作用较强, 而人工光源作用较弱, 所以储存过程和输注过程尤其要避免阳光的直射^[9]。

3.4 减少维生素降解的措施

3.4.1 注意排除残存空气 为最大程度的减少维生素 C 及其他还原性维生素的氧化反应, 在配制完成以后, 要排尽营养袋中残存的空气。

3.4.2 注意避光 为减少光敏感性维生素的降解, 在储存和输注过程中, 要注意避光。

3.4.3 选用多层营养袋 有条件的话, 选用多层的营养袋。

3.4.4 注意维生素的加入时间 加入了维生素的

营养液在 24h 内必须使用, 或是在使用前 24h 内再加入维生素。

4 微量元素的稳定性

随着贮藏时间的推移, 微量元素中锌、铜、锰的含量将下降, 温度越高, 这种下降速度越快。而输液装置中的某些成分会进入到营养液中来, 如硼 (B), 铝 (Al), 钒 (V), 钛 (Ti), 钡 (Ba), 锶 (Sr) 和钴 (Co)^[12]。

有人在混合了微量元素与乐凡命氨基酸溶液的营养液中发现了硫化铜沉淀, 可能是与氨基酸溶液中的半胱氨酸反应的结果。

当溶液当 pH 值较低, 而维生素 C 或还原性物质的含量较高时, 可溶性的以离子形式存在的硒容易被还原成不溶性的元素硒, 形成沉淀。有人在 pH < 5.0, 维生素 C 的含量低至 100mg · L⁻¹ 的营养液中发现了硒沉淀^[9]。

5 包装材料对有效成分的吸附

现在较常使用的输液袋是 PVC 材质, 实验证明, PVC 袋对维生素 A 和胰岛素有较强的吸附作用。将胰岛素加入 PVC 容器中, 3h 内下降为原药浓度的 88%, 48h 下降为 65%, 但发现 0.9% 生理盐水可略改善这种吸附作用^[13]。PVC 输液袋对维生素 A 的吸附性也取决于维生素 A 的酯形式, 一般维生素 A 醋酸酯在 PVC 输液袋中的损耗率较大, PVC 袋对维生素 A 棕榈酸酯的吸附不明显^[9]。

6 配置混合顺序

应注意正确的混合配置顺序。钙剂和磷酸盐应分别加入不同的溶液内稀释, 以免发生磷酸钙沉淀, 在加入氨基酸和葡萄糖混合液后, 检查有无沉淀生成, 如确认没有沉淀再加脂肪乳液体。而且混合液中不能加入其他药物, 除非已有资料报道或实验验证^[14]。因此, 具体步骤通常是将电解质、微量元素、胰岛素加入葡萄糖或氨基酸中, 再将磷酸盐加入另一瓶氨基酸中, 将水溶性维生素和脂溶性维生素混合加入脂肪乳中, 将氨基酸、磷酸盐、微量元素混合液加入脂肪乳中, 最后将脂肪乳、维生素混合加入静脉输液袋中。排气、轻轻摇动三升袋中的

混合物,以备使用。

总之,影响肠外营养液的因素很多,还存在着很多未知的因素。为了保证病人获得安全有效的治疗,医务人员在全胃肠道营养液的配制过程中和配制完成后以及病人使用前,要严密的观察营养液的稳定性,有条件的可以采取一些质控的手段,配制后储存的时间不宜过长,如果在室温下保存,营养液在混合后 24h 内使用,如果再冷藏的条件下储存,在恢复室温后 24h 内必须使用。要尽量使用在线过滤器(含脂肪乳的营养液采用 1.2 μm 的滤除气体过滤器,不含脂肪乳的采用 0.22 μm 的滤除气体过滤器)。

因此,为了确保全肠外营养液的安全、有效,药师应该承担职责^[15],仔细的审核好各种营养成分的比例,使处方更加合理、规范。

【参考文献】

- [1] Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures; setting the bar according to pharmacopeial standards[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005, 8(3): 297-303.
- [2] 马涛. 全合一混合液(All In One Admixture)的稳定性[J]. 中国药房, 2000, 11(2): 88-90.
- [3] National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1998, 22(2): 49-66.
- [4] Driscoll DF, Bacon MN, Bistran BR. Physicochemical stability of two types of intravenous lipid emulsion as total nutrient admixtures[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2000, 24(1): 15-22.
- [5] Steger PJ, Muhlebach SF. Lipid peroxidation of i. v. lipid emulsions in TPN bags; the influence of tocopherols[J]. Nutrition, 1998, 14(2): 179-185.
- [6] Driscoll DF, Bacon MN, Bistran BR. Effects of in-line filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1996, 20(4): 296-301.
- [7] Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, et al. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2002, 26(5): 310-316.
- [8] Kearney MC, Allwood MC, Martin H, et al. The influence of amino acid source on the stability of ascorbic acid in TPN mixtures[J]. Nutrition, 1998, 14(2): 173-178.
- [9] Michael CA, Melanic CJ. Compatibility and Stability of Additives in Parenteral Nutrition Admixtures[J]. Nutrition, 1998, 14(9): 697-706.
- [10] Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion[J]. Clinical Nutrition, 2000, 19(5): 339-342.
- [11] Billion - Rey F, Guillaumont M, Frederich A, et al. Stability of fat-soluble vitamins A (retinol palmitate), E (tocopherol acetate), and K1 (phyloquinone) in total parenteral nutrition at home[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1993, 17(1): 56-60.
- [12] Pluhator - Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, et al. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 2. Effect of storage duration and temperature[J]. J Parenter Enteral Nutr, 1999, 23(4): 228-232.
- [13] 徐小微, 杜小莉, 李人等. 3 种不同材质输液容器对 15 种药物的吸着性实验[J]. 中国药学杂志, 2004, 3(39): 205-208.
- [14] Newton DW, Driscoll DF. Calcium and phosphate compatibility: revisited again[J]. Am J Health - Syst Pharm, 2007, 65: 73-80.
- [15] Driscoll DF, Hospital pharmacists and total parenteral nutrition: current status and trends[J]. the European Journal of Hospital Pharmacists, 2008, 14(1): 64.

《临床安全合理用药案例分析 500 例》征订启事

由赵志刚等主编的《临床安全合理用药案例分析 500 例》正式出版了。案例资料主要围绕与安全合理用药相关的各个方面收集,包括药物体内相互作用导致的问题、体外药物配伍产生的变化、严重或罕见的药品不良反应、不合理用药(选药错误、药品重复、剂量不合适、给药方式不当、给药速度不妥等)造成的不良事件等。编者将案例资料按以下格式编写:①基本情况与过程(包括基本情况、过程、不良事件、处理等);②原因分析;③药师提示。本书共收集案例 500 个,相信会对合理用药有所启发和警戒。

联系人:赵志刚, E-mail: zzg8@medmail.com.cn.