

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2020. 06. 013

· 论 著 ·

儿科肠外营养液稳定性及影响因素研究

顾莹芬, 洪莉, 张顺国, 林卡娜, 黄诗颖 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要] **目的:** 研究儿科肠外营养液的稳定性, 探讨影响稳定性的相关因素, 为提高临床应用的安全性提供可靠依据。 **方法:** 随机抽取儿科肠外营养液, 肉眼观察其外观, 采用动态光散射法测定脂肪乳平均粒径大小 (MDS), 采用光阻法测定脂肪乳粒径 $>5\ \mu\text{m}$ 的乳粒百分比 (PFAT5) 及颗粒分布。采用多元回归分析探讨肠外营养液稳定性的影响因素。 **结果:** (1) 长链脂肪乳组 ($n=13$) MDS 为 274. 870 (270. 495, 281. 665) nm, PFAT5 为 0. 003 40 (0. 002 04, 0. 005 88); 多种油脂脂肪乳组 ($n=6$) MDS 为 308. 348 (307. 105, 314. 250) nm, PFAT5 为 0. 003 91 (0. 001 82, 0. 005 38)。两组脂肪乳 MDS 比较差异有统计学意义 ($P<0. 01$), PFAT5 比较差异无统计学意义 ($P>0. 05$)。 (2) 稳定性影响因素分析 ($n=19$): 多元回归分析提示氨基酸浓度和 PFAT5 值之间存在线性关系 ($P<0. 01$); 尚未发现脂肪乳浓度、葡萄糖浓度和一价、二价阳离子电解质浓度与 PFAT5 之间存在线性关系 ($P>0. 05$)。 (3) 肠外营养液的颗粒分布主要集中在 $1. 8\sim 5. 0\ \mu\text{m}$, 尾端同时存在 $>5. 0\ \mu\text{m}$ 的大颗粒分布。 **结论:** 肠外营养液中含长链脂肪乳剂的稳定性优于多种油脂脂肪乳, 氨基酸对肠外营养液的稳定性具有一定的保护作用。基于全合一营养液的粒径大小与颗粒分布, 为提高肠外营养液临床应用的安全性和规范性, 建议采用 $1. 2\ \mu\text{m}$ 的营养液过滤器。

[关键词] 脂肪乳注射液; 光阻法; 颗粒分布; 儿科; 肠外营养液; 稳定性

[中图分类号] R977

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2020)06-0039-04

Stability and Influencing Factors of Pediatric Parenteral Nutrition Solution

Gu Yingfen, Hong Li, Zhang Shunguo, Lin Kana, Huang Shiying (Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective:** To research the stability of pediatric parenteral nutrition solution, and explore the influencing factors of stability, so as to provide reliable basis for improving the safety of clinical application. **Methods:** Pediatric parenteral nutrient solution was randomly selected and its appearance was observed by naked eyes. Dynamic light scattering method was used to determine the mean droplet size (MDS) of lipid emulsion, and light blocking method was used to determine the percentage of fat residing in globules $>5\ \mu\text{m}$ (PFAT5) and distribution of particle size. Multiple regression analysis was used to explore the influencing factors of stability of parenteral nutrition. **Results:** (1) The MDS of long chain lipid emulsion group ($n=13$) was 274. 870 (270. 495, 281. 665) nm, PFAT5 was 0. 003, 40 (0. 002, 04, 0. 005, 88); the MDS of multi-oil lipid emulsion group ($n=6$) was 308. 348 (307. 105, 314. 250) nm, PFAT5 was 0. 003, 91 (0. 001, 82, 0. 005, 38); the difference in MDS of lipid emulsion between two groups was statistically significant ($P<0. 01$), while the difference in PFAT5 was not statistically significant ($P>0. 05$). (2) Influencing factor of stability ($n=19$): Multiple regression analysis suggested that there was linear relationship between amino acid concentration and PFAT5 value ($P<0. 01$). No linear relationship was found in the lipid emulsion concentration, glucose concentration and monovalent, divalent cation electrolyte concentration and PFAT5 ($P>0. 05$). (3) The particle size distribution of parenteral nutrition mainly confined from 1. 8 to $5. 0\ \mu\text{m}$, with a large-diameter droplet tail $>5. 0\ \mu\text{m}$. **Conclusion:** Parenteral nutrition with long chain lipid emulsion is more stable than that with multi-oil lipid emulsion, and amino acids provide a certain degree of protection to the stability. Based on the droplet size and the particle size distribution in all-in-one nutrition solution, $1. 2\ \mu\text{m}$ filter is recommended to improve the safety and specification of parenteral nutrition.

[Keywords] lipid emulsion injection; light blocking method; particle distribution; pediatrics; parenteral nutrition; stability

当患儿无法经肠道摄取营养或摄入不足时,常常需要肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 支持。肠外营养液的基本组成包括脂肪乳、氨基酸、葡萄糖、维生素、电解质和微量元素等各种营养素^[1]。脂肪乳是全合一 (all-in-one, AIO) 营养液的重要营养物质和能量来源,脂肪乳剂的稳定性几乎决定了整个全合一营养液的稳定性。而脂肪乳的稳定性受溶液 pH 值、氨基酸浓度、葡萄糖浓度、电解质

浓度、脂肪酸种类及影响脂肪乳脂质过氧化的其他因素的影响,甚至直接接触的容器材料、光线、氧、温度、储存时间、配置方法等都会对脂肪乳及营养液的稳定性产生影响^[2]。本研究通过考察儿科肠外营养液的稳定性,分析脂肪乳、氨基酸、葡萄糖、电解质与肠外营养液稳定性的相关性,为肠外营养液处方的开具、审核、调配、应用提供参考,为提高临床应用的安全性提供可靠依据。

基金项目: 上海交通大学医学院医院药学科科研基金, 编号 JDYX2017QN013。

作者简介: 顾莹芬 (1986. 08-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: eileen0809@126. com。

通讯作者: 洪莉 (1972. 03-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事儿童临床营养学研究, E-mail: hongli@scmc. com. cn。

1 仪器与药品

1.1 仪器

Nicomp380 Z3000 纳米粒度仪(美国 PSS 粒度仪公司);AccuSizer 780APS 大乳粒检测仪(美国 PSS 粒度仪公司)。

1.2 药品

长链脂肪乳注射液(Baxter S. A.),多种油脂肪乳注射液(Fresenius Kabi Austria GmbH),小儿复方氨基酸注射液(19AA-I,山东齐都药业有限公司),复方氨基酸注射液(18AA-II,华瑞制药有限公司),10%葡萄糖注射液(上海百特医疗用品有限公司),50%葡萄糖注射液(中国大冢制药有限公司),丙氨酰谷氨酰胺注射液(华瑞制药有限公司),注射用水溶性维生素(华瑞制药有限公司),脂溶性维生素注射液(II)(华瑞制药有限公司),多种微量元素注射液(II)(华瑞制药有限公司),甘油磷酸钠注射液(华瑞制药有限公司),10%氯化钠注射液(扬州中宝制药有限公司),10%氯化钾注射液(上海信谊金朱药业有限公司),10%葡萄糖酸钙注射液(国药集团容生制药有限公司),25%硫酸镁注射液(上海旭东海普药业有限公司),一次性使用静脉营养输液袋(江苏康进医疗器材有限公司)。

2 方法

2.1 样本抽取

随机抽取儿科肠外营养液 3 批样本,第 1 批 5 个,第 2 批 8 个,第 3 批 6 个,共 19 个。根据脂肪乳剂不同,分为长链脂肪乳组 13 个($n=13$)和多种油脂肪乳组 6 个($n=6$)。处方根据《中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南》^[3],结合临床应用情况开具,其中一价阳离子电解质浓度 ≤ 150 mmol/L,二价阳离子电解质浓度 ≤ 5 mmol/L,葡萄糖终浓度 $\leq 10\%$,氨基酸终浓度 $\leq 3\%$ 。

2.2 配制方法

室温下,严格按无菌操作技术进行配制,配制操作步骤如下:(1)将葡萄糖和氨基酸溶液充分混合于静脉营养输液袋(EVA)中;(2)将丙氨酰谷氨酰胺、甘油磷酸钠、10%氯化钠、10%氯化钾、多种微量元素及 10%葡萄糖酸钙、25%硫酸镁注射液依次加入经步骤(1)配制的混合液;(3)将脂肪乳剂加入经步骤(2)配制的混合液,充分混合;(4)脂溶性维生素注射液溶解水溶性维生素后加入经步骤(3)配制的混合液;(5)轻轻摇动混合液,排气后封闭。配制后的肠外营养液在室温(25 ± 2)℃下避光保存。

2.3 观察指标

2.3.1 外观观察 在配制后取样,肉眼观察有无变色、分层、沉淀、絮凝、挂壁等现象。

2.3.2 脂肪乳平均粒径大小(mean droplet size,MDS)测定 在配制后抽取 1 mL 样品,用 Nicomp380 Z3000 纳米粒度仪测定 MDS。

2.3.3 脂肪乳粒径 >5 μm 的乳粒百分比(percentage of fat residing in globules larger than 5 μm ,PFAT5)及颗粒分布测定 在配制后抽取 5 mL 样品,用 AccuSizer 780APS 大乳粒检测仪测定 PFAT5 及颗粒分布。

2.4 统计学方法

应用 SAS8.0 软件统计,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。不同脂肪乳的稳定性数据采用 Wilcoxon 秩和检验,稳定性的影响因素分析采用多元线性回归。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 外观观察

配制好的肠外营养液肉眼观察外观颜色无变化,无分层、沉淀、絮凝、挂壁现象。

3.2 不同类型脂肪乳剂对肠外营养液稳定性的影响

结果见表 1。经 Shapiro-Wilk 检验,长链脂肪乳组的 MDS 不符合正态分布($W=0.812\ 941$, $P=0.010$),多种油脂肪乳组的 PFAT5 值不符合正态分布($W=0.791\ 441$, $P=0.049$)。两组 MDS 比较差异有统计学意义($P<0.01$),两组 PFAT5 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。含有长链脂肪乳剂的营养液 MDS 小于含多种油脂肪乳剂,表明肠外营养液中含长链脂肪乳剂的稳定性优于多种油脂肪乳。

表 1 两组脂肪乳的稳定性比较

组别	MDS/nm	PFAT5
长链脂肪乳组	274.870(270.495,281.665)	0.003 40(0.002 04,0.005 88)
多种油脂肪乳组	308.348(307.105,314.250)	0.003 91(0.001 82,0.005 38)
Z	3.377	0.132
P	<0.01	>0.05

3.3 肠外营养液稳定性的相关因素分析

经多元回归分析 PFAT5 与脂肪乳浓度、氨基酸浓度、葡萄糖浓度和一价、二价阳离子电解质浓度的相关性,多元回归方程: $Y=0.102\ 1+0.025\ 5\text{FAT}-2.903\ 2\text{AA}-0.144\ 18\text{GS}-0.000\ 049\ 92\text{X1}+0.000\ 746\ 6\text{X2}$, $F=4.000$, $P=0.020$,可认为至少有 1 个总体偏回归系数不等于 0。由各偏回归系数的统计学检验可知:氨基酸浓度的偏回归系数有统计学意义,可认为氨基酸浓度和 PFAT5 之间存在线性关系($P<0.01$);脂肪乳浓度、葡萄糖浓度和一价、二价阳离子浓度的偏回归系数未发现统计学意义($P>0.05$)。表明氨基酸可能对肠外营养液的稳定性有一定的保护作用。见表 2。

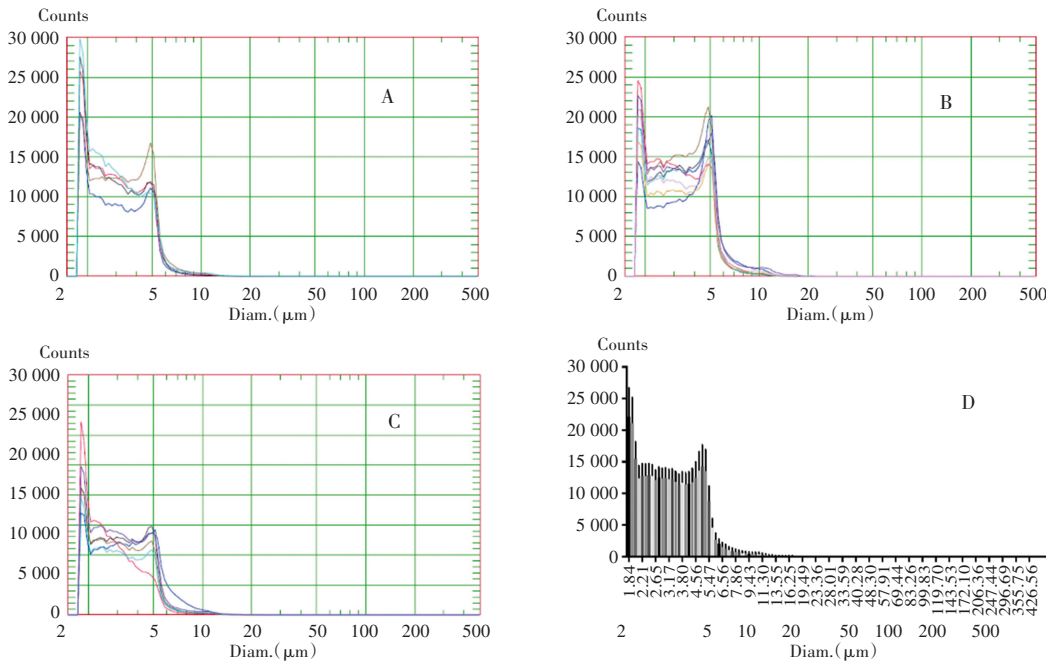
表 2 各变量的统计学检验

变量	变量代码	t	P
脂肪乳浓度	FAT	0.10	0.925 7
氨基酸浓度	AA	3.42	0.004 6
葡萄糖浓度	GS	1.31	0.211 7
一价阳离子电解质浓度	X1	1.53	0.149 5
二价阳离子电解质浓度	X2	0.70	0.493 4

3.4 肠外营养液的颗粒分布

通过检测发现肠外营养液的颗粒分布主要集中在

1.8 ~ 5.0 μm , 尾端同时存在 > 5.0 μm 的大颗粒分布, 见图 1。



A: 第 1 批 5 个样本的颗粒分布图; B: 第 2 批 8 个样本的颗粒分布图; C: 第 3 批 6 个样本的颗粒分布图; D: 19 个样本的肠外营养液平均颗粒分布图

图 1 肠外营养液颗粒分布

4 讨论

肠外营养液的稳定性主要取决于脂肪乳的稳定性, 因此考察脂肪乳的稳定性非常重要。脂肪乳属热力学不稳定的非均相分散体系, 容易发生乳析、分层、转相、合并与破裂等变化^[4]。USP 第 729 章规定: 脂肪乳的平均粒径应 < 0.5 μm ^[5]。本研究各组肠外营养液配制后肉眼观察无颜色变化、分层、沉淀、絮凝、挂壁现象。本研究采用动态光散射法测得长链脂肪乳组 MDS 为 274.870 (270.495, 281.665) nm, 多种油脂脂肪乳组 MDS 为 308.348 (307.105, 314.250) nm, 均符合药典质量标准, 且长链脂肪乳稳定性优于多种油脂脂肪乳。

氨基酸作为两性分子, 其缓冲作用可减少葡萄糖注射液对脂肪乳剂稳定性的影响^[6]。通过增加营养液的缓冲能力和减少脂肪颗粒凝聚的趋势, 对营养液的稳定性起保护作用^[7]。当氨基酸终浓度达 2.5% 或更高时, 氨基酸提供一个缓冲体系, 能增加营养液的缓冲能力, 使营养液保持在较低的 pH 值范围, 避免发生钙磷沉积等现象^[8-9]。本研究通过多元回归分析探讨氨基酸、脂肪乳、葡萄糖、电解质等影响因素与稳定性的相关性, 结果提示氨基酸浓度和 PFAT5 之间存在线性关系 ($P < 0.05$), 氨基酸对肠外营养液具有一定的保护作用, 与已有研究结果一致^[10-11]。尚未发现脂肪乳浓度、葡萄糖浓度和一价、二价阳离子电解质浓度与 PFAT5 之间存在线性关系 ($P > 0.05$)。

注射脂肪乳中的大颗粒会伴随注射过程进入人体肺部, 造成肺部肉芽肿形成, 大颗粒进入血管可引起血管肉芽肿、静脉炎及血栓等, 伴随血液循环可进入到身

体的其他器官, 如肝、肾等都有损害, 大颗粒的存在也会影响注射液本身的稳定性。若乳粒中 > 5 μm 的乳粒确实存在但相对于整体来说含量很低的时候, 使用激光粒度测定仪可能因为无法得到有效的光强信号而误以为没有大粒子^[12]。因此, 中国药典委员会也已经对某些品种进行了质量标准的提高, 《中国药典》2015 公示稿中关于脂肪乳注射液不仅要求脂肪乳平均粒径不得超过 0.5 μm , 同时要求采用基于单粒子光学传感技术的光阻法测定 > 5 μm 的乳粒加权总体积不得超过油相体积的 0.05%, 已正式进入《中国药典》2015 年版增补版。目前国内尚无关于全合一营养液大乳粒 PFAT5 的相关研究, 本研究采用光阻法测定儿科全合一营养液的 PFAT5, 探讨其影响因素。研究测得 PFAT5 远高于药典质量标准。

全合一营养液中除包含脂肪乳注射液, 还包括葡萄糖、氨基酸、维生素、微量元素、电解质等各种静脉用注射液, 《中国药典》对静脉用注射液的不溶性微粒仅要求粒径 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒数符合一定质量标准^[13], 对于 10 μm 以下的微粒数尚无质量标准。而光阻法除了能检测全合一营养液中脂肪乳的乳粒大小, 混合液中其他静脉用注射液中的不溶性微粒也会被检测到, 使计算所得的 PFAT5 远高于质量标准, 这也是研究需要进一步探讨的问题。研究测得肠外营养液的颗粒分布主要集中在 1.8 ~ 5.0 μm 之间, 尾端同时存在 > 5 μm 的大颗粒分布 (见图 1)。基于全合一营养液的粒径大小与颗粒分布, 为提高静脉营养液临床应用的安全性和规范性, 建议采用 1.2 μm 的营养液过滤器。

本研究发现肠外营养液中含长链脂肪乳剂的稳定

性优于多种油脂乳,氨基酸对肠外营养液的稳定性具有一定的保护作用,建议采用 1.2 μm 的营养液过滤器。

参考文献:

- [1] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组,中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会儿科学分会新生儿外科学组,等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(10): 782-787.
- [2] 广东省药学会. 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学, 2017, 27(5): 289-303.
- [3] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(6): 436-441.
- [4] 赵彬, 老东辉, 商永光, 等. 规范肠外营养液配制[J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(3): 136-148.
- [5] United States Pharmacopeia. Globule size distribution in lipid emulsions [M]. Rockville, MD: United States Pharmacopeia (USP38), 2015: 567-610.
- [6] 徐文芳, 贾萍, 王华飞, 等. 我院新生儿肠外营养处方合理性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(9): 40-42.
- [7] 陆丽娜, 汤庆娅, 刘晓曼, 等. 不同葡萄糖浓度全合一营养液体外稳定性评估[J]. 中华临床营养杂志, 2014, 22(1): 18-22.
- [8] HUSTON R K, CHRISTENSEN J M, KARNPRACHA C, et al. Calcium chloride in neonatal parenteral nutrition: compatibility studies using laser methodology [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106825.
- [9] LOBO B W, DA VEIGA V F, CABRAL L M, et al. Influence of the relative composition of trace elements and vitamins in physicochemical stability of total parenteral nutrition formulations for neonatal use [J]. Nutr J, 2012, 11: 26.
- [10] 顾莹芬, 洪莉, 陈敏玲, 等. 不同氨基酸浓度对新生儿肠外营养液稳定性的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(2): 72-77.
- [11] 邓树荣, 张媛, 梁焕笑, 等. 小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)配制的新生儿肠外营养液的稳定性多因素研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 386-389.
- [12] 徐帆, 肖舒文, 曾苏. 肠外营养液稳定性及相容性评价技术研究进展[J]. 药物分析杂志, 2017(5): 745-754.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版, 四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 114-115.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-02-20 修回日期:2019-05-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.06.014

· 论著 ·

2017 年某院儿科超说明书用药调查

朱敏, 朱红兵, 陈晨 (上海市奉贤区奉城医院, 上海 201411)

[摘要]目的:调查某院儿科超说明书用药情况,为促进儿科合理用药提供参考。方法:回顾性分析 2017 年奉城医院儿科门诊处方及住院医嘱,根据最新版药品说明书,判断超说明书用药情况,并对超说明书用药类型、患儿年龄段和医师职称等进行统计分析。结果:我院 2017 年儿科门诊处方及住院医嘱超说明书用药占比分别为 1.44%、1.30%,涉及口服药 32 种,注射剂 16 种。门诊处方及住院医嘱超说明书用药类型主要为无儿童用药信息(70.95%、68.21%)、超年龄用药(10.24%、13.91%)及超适应证用药(8.30%、9.27%)。排名前 5 位的超说明书用药药品分别为注射用单磷酸阿糖腺苷、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、利巴韦林注射液、阿昔洛韦、盐酸氨溴索注射液。患儿年龄越大,门诊处方及住院医嘱中超说明书用药的发生率越低($P<0.05$),医师职称越高,超说明书用药发生率越高($P<0.05$)。结论:奉城医院门诊处方及住院医嘱均存在一定超说明书用药情况,应加强药物使用的规范管理,强化医务人员培训,尽量减少或避免超说明书用药,保障儿童用药的合理性与安全性。

[关键词]儿童;超说明书用药;门诊处方;住院医嘱

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2020)06-0042-03

Investigation of Off-Label Drug Use in Pediatrics of a Hospital in 2017

Zhu Min, Zhu Hongbing, Chen Chen (Shanghai Fengxian District Fengcheng Hospital, Shanghai 201411, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the off-label drug use in pediatrics of a hospital in 2017, so as to promote the rational drug use in pediatrics. **Methods:** Retrospective analysis was conducted on pediatric outpatient and emergency prescriptions and inpatient medical orders in Fengcheng Hospital in 2017. Off-label drug use was judged according to the latest drug instructions, and statistical analysis was conducted on types, age of children and physician titles of off-label drug use. **Results:** In 2017, the proportion of off-label drug use in pediatric outpatient and emergency prescriptions and inpatient medical orders of our hospital was respectively 1.44% and 1.30%, including 32 kinds of oral drugs and 16 kinds of injections. Off-label drug use in pediatric outpatient and emergency prescriptions and inpatient medical orders mainly focused on without drug use information in children (70.95%, 68.21%), off-age drug use (10.24%,

基金项目:上海医院药学科科研项目,编号 2018-YY-15。

作者简介:朱敏(1967.08-),女,大学本科,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 2991317689@qq.com。