

不同浓度K⁺对肠外营养液稳定性的影响研究[△]

杜珮瑜^{1*}, 郑雪花¹, 李晓冰¹, 高宇², 接丽莉¹, 杨跃辉^{1#}(1.中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004; 2.中国医科大学药学院, 沈阳 110122)

中图分类号 R927.11;R913 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2037-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.05

摘要 目的:考察不同浓度K⁺对肠外营养液(TPN)稳定性的影响,为临床合理用药提供参考。方法:分别设计含不同浓度(29.13、43.23、50.16、57.02、70.53、83.75 mmol/L,分别为组1~组6)K⁺的TPN处方,按照无菌操作规程制备静脉营养输液袋后,考察其在室温(25℃)下分别放置0、8、24、48 h后的外观、pH值、不溶性微粒、脂肪乳粒径和粒度(以多分散系数表示)分布,考察不同浓度K⁺对TPN稳定性的影响。结果:6组TPN在放置0、8、24、48 h后肉眼观察其外观均无颜色变化,均无分层、絮凝、挂壁等现象;在室温下放置48 h内pH值为(6.17±0.01)~(6.49±0.01);48 h内组1~组3的不溶性微粒均符合2015版《中国药典》(四部)规定,然而组4在放置48 h后,≥10 μm的不溶性微粒为14粒/mL,组5、组6制备后立即检测发现,≥25 μm的不溶性微粒为3粒/mL,均不符合2015版《中国药典》(四部)要求;6组脂肪乳粒径为(236.7±6.8)~(267.2±11.6) nm,多分散系数为0.027~0.099;随着K⁺浓度的增大,6组pH值(P=0.001)、粒度分布(P=0.043)存在一定的差异,且二者变化不满足任何一种直线或曲线趋势。结论:在室温下放置48 h内,K⁺浓度≤50 mmol/L的处方,其外观、pH值、不溶性微粒和脂肪乳粒径大小均符合相关规定;而超过50 mmol/L的处方,其外观、pH值和脂肪乳粒径符合相关规定,但不溶性微粒不符合相关规定,临床使用需谨慎。

关键词 肠外营养液;钾离子浓度;稳定性;外观;pH值;不溶性微粒;脂肪乳粒径;粒度

Study on the Effects of Different Concentrations of K⁺ on the Stability of Total Parenteral Nutrition

DU Peiyu¹, ZHENG Xuehua¹, LI Xiaobing¹, GAO Yu², JIE Lili¹, YANG Yuehui¹(1.Dept. of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2.College of Pharmacy, China Medical University, Shenyang 110122, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of different concentrations of potassium ion (K⁺) on the stability of total parenteral nutrition (TPN), and to provide reference for clinical drug use. METHODS: TPN prescriptions containing different concentrations of different concentrations of K⁺ (29.13, 43.23, 50.16, 57.02, 70.53, 83.75 mmol/L, group 1-group 6) were designed. TPN infusion bag was prepared according to sterile operation procedure. The appearance, pH value, insoluble particle, particle size and granularity (polydispersity coefficient) of lipid emulsion at room temperature (25℃) were investigated after placing for 0, 8, 24, 48 h. The effects of different concentrations of K⁺ on the stability of TPN was investigated. RESULTS: There was no observable alteration in appearance color, stratification, flocculation and wall-hanging of 6 groups of TPN at 0, 8, 24, 48 h after preparation. pH value for all groups were between (6.17±0.01)-(6.49±0.01) within 48 h at room temperature. The insoluble particles of group 1-3 within 48 h were in line with the regulations stated in 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part IV). However, insoluble particles≥10 μm in group 4 was 14 grains/mL after placing 48 h, insoluble particles≥25 μm in group 5 and group 6 were 3 grains/mL after preparation, which were not in line with the requirements of 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part IV). The particle sizes of lipid emulsion of 6 groups were between (236.7±6.8)-(267.2±11.6) nm; polydispersity coefficient for all groups were 0.027-0.099. With the increase of K⁺ concentration, there is a certain difference between pH value (P=0.001) and granularity (P=0.043) of 6 groups; the change did not satisfy with any kind of straight line or curve trend. CONCLUSIONS: Placing 48 h at room temperature, in prescriptions of K⁺ concentration ≤50 mmol/L, appearance, pH value, insoluble particle and particle size of lipid emulsion are all in line with related regulations. In prescriptions of K⁺ concentration >50 mmol/L. The appearance, pH value and particle size of lipid emulsion are all in line with related regulations, but insoluble particle is not in line with related regulations and should be used cautiously in clinic.

△ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(No.81503169)

* 硕士研究生。研究方向:医院药学。E-mail:1023477076@qq.com

通信作者:教授。研究方向:医院药学。E-mail:yangyh1@sj-hospital.org

KEYWORDS Total parenteral nutrition; K⁺ concentration; Stability; Appearance; pH value; Insoluble particles; Particle size of lipid emulsion; Granularity

肠外营养液(Total parenteral nutrition, TPN)是指通过胃肠道以外的途径(即静脉途径)提供营养的物质^[1]。TPN的稳定性几乎取决于脂肪乳剂的稳定性,而脂肪乳的稳定性受溶液 pH 值、氨基酸浓度、葡萄糖浓度、电解质浓度等诸多因素的影响^[2]。有文献证明,电解质会和脂肪乳剂表面的电荷,从而可能会引起脂肪乳的聚集、破裂及产生沉淀物,影响其稳定性^[3]。K⁺的主要功能是参与糖、蛋白质和能量代谢,维持细胞内外液的渗透压和心肌功能,是细胞内液中主要的阳离子^[4]。有文献指出,为保证 TPN 的稳定性,TPN 中 K⁺浓度应该 < 50 mmol/L^[4]。但由于患者的临床营养状况不同,临床上偶见 K⁺浓度 > 50 mmol/L 的处方^[5]。所以为保证临床用药安全,有必要证明其稳定性。另外,随着技术的发展,营养成分的生产工艺有了一定的改进,对营养液稳定性产生影响的 K⁺浓度可能会发生一定的变化,因此重新测定 K⁺的临界浓度有重要意义。本研究通过设计含不同 K⁺浓度的 TPN,考察不同浓度 K⁺对 TPN 稳定性的影响,为临床合理用药提供可靠依据。

1 材料

1.1 仪器

FE-28 型 pH 计(上海百特医疗公司);Ti-S 型倒置荧光显微镜(日本尼康株式会社);Nano-ZS 型激光纳米粒度仪(英国 Malvern 公司)。

1.2 药品与试剂

10% 葡萄糖注射液(华仁药业股份有限公司,批号:F1710021,规格:500 mL:50 g);复方氨基酸注射液(20AA)[辰欣药业股份有限公司,批号:1706152164,规格:500 mL:50 g(总氨基酸)];20% 中/长链脂肪乳注射液(C₈₋₂₄Ve)[商品名:力保肪宁,贝朗医疗(苏州)有限公司,批号:162848082,规格:250 mL];灭菌注射用水(石家庄四药有限公司,批号:1611013203,规格:500 mL);浓氯化钠注射液(国药集团容生制药有限公司,批号:1707407,规格:10 mL:1.0 g);氯化钾注射液(中国大家制药有限公司,批号:7192K3,规格:10 mL:1.0 g)。

2 方法

2.1 处方

《肠外营养临床药学共识》^[6]指出成人每日 K⁺需要的推荐剂量为 60~150 mmol,一价阳离子浓度应 < 130~150 mmol/L。由于患者营养状况差异较大,临床使用的 TPN 的差异也比较大。为探究高浓度 K⁺对 TPN 稳定性的影响且保证临床上 K⁺的用药安全,所以选择液体量较少的 TPN 处方。本试验中处方 1 为基础处方,是我院临床使用的处方之一,故 6 组处方设计 K⁺最大浓度为 83.75 mmol/L,最大含量为 160 mmol(因考虑临床需要,故最大浓度稍高于推荐标准),Na⁺浓度相差不大,一价阳离子浓度均 < 130 mmol/L,具体情况详见表 1。

表 1 肠外营养液处方

Tab 1 TPN prescriptions

组别	力保肪宁, mL	10% 葡萄糖注射液, mL	复方氨基酸注射液(20AA), mL	氯化钾注射液, mL	浓氯化钠注射液, mL	总体积, mL	K ⁺ 浓度, mmol/L	Na ⁺ 浓度, mmol/L
组1	250	1000	500	40	50	1840	29.13	49.49
组2	250	1000	500	60	50	1860	43.23	49.99
组3	250	1000	500	70	50	1870	50.16	45.75
组4	250	1000	500	80	50	1880	57.02	45.51
组5	250	1000	500	100	50	1900	70.53	45.03
组6	250	1000	500	120	50	1920	83.75	44.55

2.2 配制方法

室温下(25 ℃),严格按无菌操作技术进行制备,制备步骤如下:(1)将氯化钾和浓氯化钠注射液用注射器添加到 10% 葡萄糖注射液中;(2)将经步骤“(1)”配制好的葡萄糖注射液输注于静脉营养液袋中;(3)将复方氨基酸(20AA)注射液输注于含葡萄糖的静脉营养液袋中;(4)将 20% 的力保肪宁输注到经“(3)”步骤配制的静脉营养液袋中;(4)轻轻摇动混合液,排气后封闭。制备后的 TPN 在室温下避光保存。

2.3 考察指标

2.3.1 外观考察 在制备后 0、8、24、48 h 分别取样,肉眼观察有无变色、分层、沉淀、絮凝、挂壁等现象。

2.3.2 pH 值测定 在制备后 0、8、24、48 h 分别取样 10 mL,平行 3 次,用 pH 计测量 pH 值。

2.3.3 不溶性微粒的测定 按照 2015 年版《中国药典》(四部)(以下简称为药典)中不溶性微粒的测定方法^[6],用显微镜法测量营养液中的不溶性微粒(≥ 10 μm 和 ≥ 25 μm),测量时间点为制备完成后的 0、8、24、48 h,每次测量平行 3 次。

2.3.4 脂肪乳粒径和粒度分布的测定 在制备后 0、8、24、48 h 分别抽取 100 μL 样品,平行 3 次,先用灭菌注射用水稀释至 10 mL 后,再用激光纳米粒度仪检测脂肪乳粒径大小和粒度分布,结果分别以平均粒径和分散系数(PDI)表示,若 PDI < 0.2,则表明颗粒的分散性较好^[7]。

2.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,首先采用 Mauchly 球形检验进行球对称检验,对于满足对称检验的数据,不同时间点数据采用重复测量方差分析,同一时间点数据进行单因素方差分析,并进行趋势检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 外观考察结果

制备好的 TPN 放置 0、8、24、48 h 后用肉眼观察其外观,结果 TPN 无变化,无分层、沉淀、絮凝、挂壁现象的发生。

3.2 pH 值的测定结果

放置 48 h 内 TPN 的 pH 值为(6.17 ± 0.01)~(6.49 ± 0.01)。经 Mauchly 球形检验, $P = 0.569$,满足球对称检

验。6组不同时间点pH值比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);各时间点6组内的pH值比较,差异也有统计学意义($P = 0.001$);随着 K^+ 浓度的改变,pH值不满足任何一种直线或曲线趋势($P < 0.001$),详见表2。

表2 6组TPN的pH值测定结果($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Tab 2 Determination results of pH value in TPN of 6 groups($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	放置时间,h			
	0	8	24	48
组1	6.37±0.02	6.37±0.01	6.44±0.02	6.17±0.01
组2	6.49±0.00*	6.35±0.01*	6.44±0.01	6.22±0.02*
组3	6.46±0.01*	6.36±0.01	6.45±0.01	6.23±0.02*
组4	6.46±0.02*	6.37±0.01	6.46±0.02	6.26±0.02*
组5	6.49±0.01*	6.37±0.01	6.43±0.03	6.28±0.02*
组6	6.41±0.03*	6.38±0.01*	6.42±0.03	6.34±0.02*

注: $P_{组内} < 0.001$; $P_{组间} = 0.001$; $P_{组内与组间交互} < 0.001$;与组1比较, $*P < 0.05$

Note: $P_{inter-group} = 0.001$; $P_{intra-group} = 0.001$; $P_{interaction of intra-group and inter-group} < 0.001$; vs. group 1, $*P < 0.05$

3.3 不溶性微粒测定结果

按药典要求进行取样、操作,组1~组3处方在放置48 h内不溶性微粒均符合药典标准;组4在放置48 h后 $\geq 10 \mu m$ 的不溶性微粒为14粒/mL,超出药典标准;组5、组6配制后立即检测发现 $\geq 25 \mu m$ 的不溶性微粒为3粒/mL,超出药典标准,详见表3。

表3 6组TPN的不溶性微粒测定结果($n = 3$, 粒/mL)

Tab 3 Determination results of insoluble particle in TPN of 6 groups($n = 3$, particle/mL)

放置时间,h	粒径, μm	组1	组2	组3	组4	组5	组6
		0	≥ 10	3.67	2.33	5.33	4.33
	≥ 25	0.00	0.33	1.67	1.67	3.00	3.33
8	≥ 10	7.33	6.00	8.00	8.33	7.00	9.00
	≥ 25	0.33	0.33	1.00	2.00	2.67	3.33
24	≥ 10	6.67	6.67	8.67	11.00	9.67	10.33
	≥ 25	1.00	0.67	1.33	1.33	2.33	2.67
48	≥ 10	11.00	7.00	11.00	14.00	8.67	12.67
	≥ 25	1.00	2.00	2.33	1.00	1.67	1.67

3.4 粒径和粒度分布的测定

放置48 h内,6组TPN的平均粒径为(236.7 ± 6.8)~(267.2 ± 11.6) nm。经Mauchly球形检验, $P = 0.434$,符合球形对称检验。各时间点6组TPN的平均粒径比较,差异无统计学意义($P = 0.793$);6组处方不同时间点的平均粒径比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);随着 K^+ 浓度的改变,平均粒径也不满足任何一种直线或曲线趋势($P < 0.001$),详见表4。

放置48 h内,6组TPN的PDI为0.027~0.099。经Mauchly球形检验, $P = 0.675$,符合球形对称检验。各时间点6组TPN的PDI比较,差异有统计学意义($P = 0.043$);6组处方不同时间点PDI比较,差异无统计学意义($P = 0.975$),详见表5。

表4 6组TPN的平均粒径测定结果($\bar{x} \pm s, n = 3, nm$)

Tab 4 Determination results of average particle size in TPN of 6 groups($\bar{x} \pm s, n = 3, nm$)

组别	放置时间,h			
	0	8	24	48
组1	236.7±6.8	244.7±8.5	267.2±11.6	245.1±8.6
组2	257.9±3.3*	240.9±4.7	265.7±13.9	239.2±2.9
组3	259.6±13.6*	256.4±8.9	260.6±12.6	242.1±3.2
组4	243.8±4.9	259.6±0.5*	253.9±11.9	247.3±8.6
组5	265.2±11.9*	254.9±8.0	253.0±6.2	245.5±0.5
组6	259.2±9.0*	243.8±7.6	250.9±5.0	244.3±12.6

注: $P_{组间} = 0.793$; $P_{组内} < 0.001$; $P_{组内与组间交互} < 0.001$;与组1比较, $*P < 0.05$

Note: $P_{inter-group} = 0.793$; $P_{intra-group} < 0.001$; $P_{interaction of intra-group and inter-group} < 0.001$; vs. group 1, $*P < 0.05$

表5 6组TPN的PDI测定结果($\bar{x} \pm s, n = 3, nm$)

Tab 5 Determination results of PDI value in TPN of 6 groups($\bar{x} \pm s, n = 3, nm$)

组别	放置时间,h			
	0	8	24	48
组1	0.075±0.092	0.042±0.030	0.099±0.033	0.041±0.044
组2	0.067±0.039	0.071±0.033	0.070±0.050	0.057±0.021
组3	0.029±0.018	0.061±0.058	0.027±0.024*	0.040±0.022*
组4	0.062±0.039	0.029±0.020	0.040±0.027	0.029±0.021*
组5	0.027±0.023	0.049±0.031	0.045±0.038	0.083±0.029
组6	0.071±0.017	0.096±0.051	0.073±0.043	0.060±0.040

注: $P_{组间} = 0.043$; $P_{组内} = 0.975$; $P_{组内与组间交互} = 0.722$;与组1比较, $*P < 0.05$

Note: $P_{inter-group} = 0.043$; $P_{intra-group} = 0.975$; $P_{interaction of intra-group and inter-group} = 0.722$; vs. group 1, $*P < 0.05$

4 讨论

目前TPN的稳定性主要从3个方面考察^[8-9]:(1)脂肪乳的稳定性和其他营养物的降解;(2)描述TPN混合物特性的参数;(3)营养物质间的稳定性。本试验主要考察在专家推荐剂量范围内高浓度 K^+ 对TPN稳定性的影响,特别是对脂肪乳稳定性的影响。

pH值是影响营养液稳定性的重要因素。有研究表明,随着pH值的降低,Zeta电位也随之减小,乳剂稳定性逐渐降低^[10]。当 $pH < 5$ 时,减小了脂肪乳剂表面的Zeta电位,脂肪乳会丧失稳定性;当pH值偏高时,多种微量元素注射液(II)中的铜、铁和锌等离子会产生沉降作用,葡萄糖和氨基酸产生褐变反应;另外,维生素 B_1 、 B_2 、 B_6 和维生素C等在pH值偏高时结构不稳定,易失效^[11]。有文献报道,一般TPN的pH值控制在5.0~6.5时相对稳定^[12]。本试验6组TPN的pH值介于(6.17 ± 0.01)~(6.49 ± 0.01),统计结果表明, K^+ 浓度对TPN的pH值有影响,但pH值变化趋势不明显,但仍处于稳定范围内。另外本研究发现,随着放置时间的延长,pH值呈现降低的趋势,其原因可能为三酰甘油缓慢水解为脂肪酸和酸性代谢物,使pH值降低^[12]。

药典中不溶性微粒检查法规定,标示装量为100 mL或100 mL以上的静脉用注射液除另有规定外,每1 mL中含10 μm及10 μm以上的微粒数不得超过12粒,含25 μm及25 μm以上的微粒数不得超过2粒^[4]。从测定结果看,组1~组3处方中K⁺浓度≤50 mmol/L,48 h内不溶性微粒数均符合药典标准,组4中K⁺浓度约为57 mmol/L,24 h内不溶性微粒数均符合规定,在48 h时其≥10 μm的不溶性微粒数超出了药典标准,但TPN临床使用时间在24 h以内,所以笔者认为K⁺浓度为57 mmol/L的处方在临床使用过程中是稳定的。组5和组6配制后0 h,其≥25 μm的微粒数即超出了药典标准,其原因可能是高浓度K⁺影响了脂肪乳表面的电子斥力,使脂肪乳颗粒迅速聚集、增大。

Driscoll DF等^[13]使用34种营养液处方证明当脂肪乳平均粒径≤500 nm且>5 μm的脂肪乳所占比例<0.4%时,TPN处于稳定状态。本试验6组脂肪乳的平均粒径为(236.7±6.8)~(267.2±11.6) nm,均<500 nm,6组TPN的处方平均粒径处于安全的范围。另外,单因素方差分析结果显示0 h时,组2、3、5、6的平均粒径与组1相比差异有统计学意义,但随着放置时间的延长,差异减小,其原因可能是配制刚完成时脂肪乳在液体中分布不均,造成粒径有差异,但随着放置时间的延长,脂肪乳分布达到均衡,粒径差异减小。因此,在配制TPN时,要将其充分混匀。

综上所述,随着K⁺浓度增加,TPN的外观无明显变化,pH值和粒径均在稳定范围内,但不溶性微粒超出药典标准。为保证TPN的稳定性,笔者认为可以将K⁺浓度控制在57 mmol/L以内,并在配制后24 h内用完。本试验也存在一定的问题需进一步探讨。首先,有文献报道^[14]仅用激光衍射分析测定脂肪乳粒径和分布情况时容易造成假阴性结论,其原因为该方法对直径>1 μm的粒子散射光强度的信号响应灵敏度低。其次,市场上不同的种类、不同的厂家的营养物质都可能影响TPN的稳定,无法从一种处方的试验结果推导到另一种处方的试验结果,结果可能具有一定局限性。

参考文献

- [1] 广东省药学会.肠外营养临床药学共识[J].今日药学,2016,26(1):1-14.
- [2] 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.
- [3] 韦曦,陈秀强,刘丽珍.电解质对全静脉营养液中脂肪乳剂稳定性的影响[J].广西医学,2009,31(9):1256-1258.
- [4] 丁洁卫,唐志华.全胃肠外静脉营养液的制备[J].现代中西医结合杂志,2003,12(5):508-509.
- [5] 王锐,周薇,张四喜,等.全肠外营养液处方不合理因素分析[J].中国药物警戒,2015,12(2):102-105.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:114-115.
- [7] 周欣,王秀荣,翟所迪.“全合一”静脉营养液与胶体溶液配伍的稳定性研究[J].中南药学,2008,6(6):711-714.
- [8] STAWNY M,OLIARCZYK R,JAROSZKIEWICZ E, et al. Harmaceutical point of view on parenteral nutrition [J]. *The Scientific World Journal*, 2013.DOI: 10.1155/2013/415310.
- [9] 高声传,李杨.不同处方全肠外营养液的稳定性考察[J].中国药房,2016,27(8):1055-1057.
- [10] DRISCOLL DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixture, setting the bar according to pH armacoepial standards[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005,8(3):297-303.
- [11] 段辉,吴锦秋.影响全肠外营养液稳定性的因素分析[J].医药导报,2004,23(9):691.
- [12] 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.
- [13] DRISCOLL DF, BHARGAVA HN, LI L, et al. Physicochemical stability of total nutrient admixtures[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1995,52(6):623-634.
- [14] 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,2017,37(5):745-754.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-06-04)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅