

电解质对新生儿肠外营养液稳定性的影响

邓树荣^{1*}, 张柳红², 闫丽娜³, 金伟军^{1#} (1. 暨南大学附属第一医院, 广州 510630; 2. 广州开发区医院, 广州 510730; 3. 解放军第152中心医院, 河南平顶山 467000)

中图分类号 R927.11; R977.4; R977.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)25-3493-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.25.13

摘要 目的: 研究几种常见电解质对新生儿肠外营养液稳定性的影响。方法: 室温(25℃)下考察仅含一价或二价离子的电解质(10%氯化钠注射液、10%氯化钾注射液、25%硫酸镁注射液、葡萄糖酸钙注射液)的营养液和同时含一价、二价离子的电解质的营养液混合放置24 h内的外观变化, 测定其pH和不溶性微粒数、乳粒粒径大小及粒度分布(多分散指数, PDI)。结果: 加入电解质的营养液的pH均大于5, 均符合质量要求; 外观均未出现沉淀、絮凝、变色等现象; 仅含一价离子的电解质的营养液放置24 h出现少量挂壁现象, 但未出现破乳现象; 仅含二价离子的电解质的营养液放置24 h出现少量挂壁现象, 且出现破乳现象; 同时含一价和二价离子的电解质营养液放置12 h出现少量挂壁现象, 放置24 h挂壁现象更明显且出现微量破乳现象, 同时出现粒径大于5 μm的乳粒和粒径大于25 μm的不溶性微粒, 且平均粒径和PDI值均比前2种情况更高($P < 0.05$)。结论: 新生儿肠外营养液中含一价和二价离子的电解质, 特别是含二价离子的电解质加入越多, 其稳定性越差, 表现为乳粒粒径增大、不溶性微粒数增加。

关键词 电解质; 新生儿肠外营养液; 稳定性; 粒径; 不溶性微粒数

Effects of Electrolyte on the Stability of Neonatal Parenteral Nutrition

DENG Shu-rong¹, ZHANG Liu-hong², YAN Li-na³, JIN Wei-jun¹ (1. The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China; 2. Guangzhou Development District Hospital, Guangzhou 510730, China; 3. No. 152 Central Hospital of PLA, Henan Pingdingshan 467000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effects of electrolyte on the stability of the neonatal parenteral nutrition. **METHODS:** Under room temperature (25℃), the neonatal parenteral nutrition containing only monovalent or bivalent ion electrolyte (10% Sodium chloride injection, 10% Potassium chloride injection, 25% Magnesium sulfate injection, and Calcium gluconate injection) and containing both monovalent and bivalent ion electrolyte were investigated by the change of appearance to determine the pH value, insoluble particles and the size and distribution (polydispersity index, PDI) within 24 h. **RESULTS:** The pH of the nutrition with electrolyte was over 5 and also met the quality requirements; there were no precipitate, flocculation and discoloration in the appearance; the neonatal parenteral nutrition containing only monovalent ion electrolyte appeared a small amount of hanging wall phenomenon for 24 h, but did not appear demulsification phenomenon; the neonatal parenteral nutrition containing only bivalent ion electrolyte appeared a small amount of hanging wall phenomenon and demulsification phenomenon for 24 h; the neonatal parenteral nutrition containing both monovalent and bivalent ion electrolyte appeared a small amount of hanging wall phenomenon and demulsification phenomenon for 12 h and the hanging wall phenomenon was more obvious for 24 h. Meanwhile, a size bigger than 5 μm microns and particle size bigger than 25 μm microns of insoluble particles appeared, and both the average particle size and PDI value were higher than those in the previous two situations ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** As more and more monovalent and bivalent ion electrolyte being added into the neonatal parenteral nutrition, especially divalent ion electrolyte, the stability of the neonatal parenteral nutrition decreases, which behaves as a phenomenon that the size of grains and the number of insoluble particles increase.

KEYWORDS Electrolyte; Neonatal parenteral nutrition; Stability; Particle size; Insoluble particles

肠外营养是指经过肠道以外的途径供给机体所需要的营养要素, 包括热量(碳水化合物、脂肪乳剂)、必需和非必需氨基酸、维生素、电解质及微量元素, 使患者在不能正常进食或高代谢的情况下, 仍可以维持良好营养状况, 增进自身免疫力, 促进伤口愈合, 帮助机体度过危险病程^[1]。自1968年Dudrick首次报道采用肠外营养救治1例因先天性肠闭锁行大部分小肠切除术后的小儿短肠综合征小儿获正氮平衡以来, 肠外营养支持的临床应用逐渐普及^[2]。肠外营养液因含多种成分, 混

合后可能产生脂肪乳微粒粒径增大、聚集、絮凝、挂壁等现象, 其中电解质对营养液中的脂肪乳微粒影响较大。新生儿肠外营养液是指专门用于新生儿患者的肠外营养液, 其质量直接关系到新生儿的生命安全。新生儿肠外营养液与全肠外营养液有所不同: 在成分上, 新生儿肠外营养液中加入小儿专用的小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)、小儿专用的微量元素等, 而全肠外营养液中则加入成人用的复方氨基酸注射液(18AA-II)、成人用的微量元素等; 用量上, 新生儿肠外营养液各成分的用量一般低于全肠外营养液。鉴于新生儿肠外营养液的成分和用量与全肠外营养液有所不同, 其稳定性值得研究。近年来电解质特别是多种电解质对新生儿肠外营养液稳定性的

* 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: 925272203@qq.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 020-38688586。E-mail: jinwj66@sina.com

影响的研究未见文献报道,故笔者在本文中考察常用电解质对新生儿肠外营养液稳定性的影响,以期对新生儿肠外营养液的配制提供有价值的参考。

1 材料

1.1 仪器

PB-10 酸度计(德国赛多利斯科学仪器有限公司);DMRA2 正立电动荧光显微镜(德国徕卡公司);激光纳米粒度仪(英国马尔文仪器有限公司);SW-CJ-1F 净化工作台(苏州安泰空气技术有限公司)。

1.2 药品与试剂

10%葡萄糖注射液(简称10%GS,青岛首和金海制药有限公司,批号:D130615011,规格:每袋500 ml);50%葡萄糖注射液(简称50%GS,批号:2L82H1,规格:每瓶20 ml)、10%氯化钾注射液(简称10%KCl,批号:3E93K1,规格:每瓶10 ml、1 g)均来源于中国大冢制药有限公司;中/长链脂肪乳注射液(C₆₋₂₄)(商品名:力能,批号:80GD086,规格:每瓶250 ml)、脂溶性维生素注射液Ⅱ(商品名:维他利匹特,批号:80GE52702,规格:每瓶10 ml)均来源于华瑞制药有限公司;小儿复方氨基酸注射液(18AA-I,商品名:凡明,天津金耀氨基酸有限公司,批号:1305241,规格:1.348 g:20 ml);10%氯化钠注射液(简称10%NaCl,湖北兴华制药有限公司,批号:20131007,规格:1 g:10 ml);葡萄糖酸钙注射液(简称Glu-Ca,河北天成药业股份有限公司,批号:113081121,规格:1 g:10 ml);25%硫酸镁注射液(简称25%MgSO₄,国药集团容生制药有限公司,批号:13041941,规格:2.5 g:10 ml);注射用水溶性维生素(商品名:V佳林,重庆药友制药有限公司,批号:13501642,规格:每瓶1 g)。

2 方法

2.1 处方

基础方为临床常用处方,其组成^[3]如下:10%GS 24.0 ml、50%GS 25.0 ml、中/长链脂肪乳注射液(C₆₋₂₄)18.0 ml、小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)70.0 ml、注射用水溶性维生素与脂溶性维生素注射液Ⅱ适量(将10 ml脂溶性维生素注射液Ⅱ全部加入1支注射用水溶性维生素中,混合均匀后,取1.5 ml液体),混合后得138.5 ml。组1~8除加入基础方的全部处方药品外,还分别加入不同剂量的临床常用的电解质(10%NaCl、10%KCl、25%MgSO₄、Glu-Ca),处方详见表1。

表1 新生儿肠外营养液处方(ml)

Tab 1 Prescription of the neonatal parenteral nutrition (ml)

项目	组1	组2	组3	组4	组5	组6	组7	组8
基础方	138.5	138.5	138.5	138.5	138.5	138.5	138.5	138.5
10%NaCl	0	2.75	0	0	0	2.75	0	2.75
10%KCl	0	0	2.81	0	0	2.81	0	2.81
25%MgSO ₄	0	0	0	0.37	0	0	0.37	0.37
Glu-Ca	0	0	0	0	1.00	0	1.00	1.00

2.2 配制方法

室温下,严格按照无菌操作分别配制上述新生儿肠外营养液处方,具体步骤如下:(1)将电解质加入氨基酸液中;(2)用脂溶性维生素注射液Ⅱ溶解注射用水溶性维生素后加入脂肪乳剂中;(3)其他成分分别加入剩余的氨基酸或葡萄糖液中;(4)将上述氨基酸和葡萄糖液混合,最后注入脂肪乳剂中^[4-5]。

2.3 考察指标

首先考察仅含1种临床推荐剂量电解质的营养液稳定性

(组1~5),然后考察仅含一价离子或二价离子的电解质的营养液稳定性(组6~7),最后考察同时含一价离子和二价离子的电解质的营养液稳定性(组8)。本试验均在室温(25℃)下进行,配制后的营养液避光保存。

2.3.1 外观考察和pH测定 在配制0、12、24 h后分别取5 ml营养液,平行取3次样,观察其有无分层、絮凝、沉淀、变色、挂壁等现象并用苏丹红检测(检测营养液有无溶解扩散现象,进而确定营养液中脂肪乳有无破乳现象),同时测定其pH^[6]。

2.3.2 不溶性微粒测定 按照2010年版《中国药典》中不溶性微粒的测定方法,用显微镜在配制0、12、24 h后分别测定营养液中的不溶性微粒($\geq 10 \mu\text{m}$ 和 $\geq 25 \mu\text{m}$)^[7],平行取3次样。

2.3.3 脂肪乳粒径大小和粒度分布测定 在配制0、12、24 h后分别取1 ml营养液,平行取3次样,将各营养液分别以去离子水稀释10倍后,用激光纳米粒度仪检测其乳粒大小和粒度分布,结果分别以平均粒径和分散指数(PDI)表示。PDI值越小,颗粒的单分散性越好;若PDI值小于0.2,则表明颗粒的单分散性较好^[8]。

2.4 统计学处理

试验数据用SPSS 19.0软件处理。结果以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以方差分析进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 外观考察

各受试样品均无沉淀、絮凝、变色等现象;组1~5放置24 h外观变化不大,均未出现挂壁、破乳现象;组6放置24 h出现少量挂壁现象,但放置24 h均未出现破乳现象;组7放置24 h出现少量挂壁现象,且出现微量破乳现象;组8放置12 h出现少量挂壁现象,放置24 h挂壁现象更明显,且出现微量破乳现象。

3.2 pH测定

各受试样品的pH测定结果见表2。

表2 各受试样品放置24 h的pH变化($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Change of pH value of all samples in 24 h ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	0 h	12 h	24 h
组1	6.13 \pm 0.01	6.02 \pm 0.01	5.93 \pm 0.01
组2	6.15 \pm 0.01	6.00 \pm 0.01	5.96 \pm 0.00
组3	6.16 \pm 0.01	6.03 \pm 0.01	5.95 \pm 0.01
组4	6.12 \pm 0.01	5.94 \pm 0.01	5.86 \pm 0.01
组5	6.03 \pm 0.01	5.84 \pm 0.01	5.80 \pm 0.00
组6	6.20 \pm 0.01	6.13 \pm 0.01	6.01 \pm 0.01
组7	6.35 \pm 0.03	6.31 \pm 0.01	6.23 \pm 0.01
组8	6.11 \pm 0.01	6.03 \pm 0.01	6.04 \pm 0.01

由表2可知,随时间延长,各受试样品的pH均微弱下降,但pH均大于5,符合肠外营养液的质量要求。

3.3 不溶性微粒数测定

组1~5放置24 h的不溶性微粒数均符合质量要求;组6放置24 h出现粒径大于25 μm 的不溶性微粒均为2粒,不符合质量要求;组7放置24 h出现粒径大于25 μm 的不溶性微粒均为3粒,不符合质量要求;组8放置12 h出现粒径大于10 μm 的不溶性微粒均为13粒,放置24 h出现粒径大于25 μm 的不溶性微粒均为3粒,不符合质量要求。

3.4 乳粒粒径大小和粒度分布测定

各受试样品的乳粒粒径大小和粒度分布测定结果见表3和表4。

表3 各受试样品放置24 h的平均粒径变化($\bar{x} \pm s, n=3, \text{nm}$)

Tab 3 Change of particle size of all samples in 24 h ($\bar{x} \pm s, n=3, \text{nm}$)

组别	0 h	12 h	24 h
组1	291.9±1.5	301.8±1.7	303.1±2.2
组2	312.0±2.2*	314.7±1.0*	316.2±0.7*
组3	312.2±1.6*	313.4±1.9*	318.6±2.4*
组4	320.5±0.8*	320.8±0.6*	327.0±2.3*
组5	324.9±0.7*	325.1±1.1*	327.0±2.1*
组6	323.3±0.5**	325.2±1.6**	321.0±0.6**
组7	326.4±2.0**	329.0±1.0**	328.8±0.5**
组8	331.2±1.2*	330.3±1.0*	335.6±4.1*

注:与组1比较,* $P<0.05$;与组8比较,** $P<0.05$

Note: vs. group 1, * $P<0.05$; vs. group 8, ** $P<0.05$

表4 各受试样品放置24 h的PDI值变化($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 4 Change of PDI value of all samples in 24 h ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	0 h	12 h	24 h
组1	0.126±0.002	0.123±0.004	0.127±0.002
组2	0.144±0.003*	0.175±0.003*	0.164±0.003*
组3	0.154±0.003*	0.165±0.004*	0.164±0.003*
组4	0.164±0.003*	0.166±0.003*	0.176±0.003*
组5	0.162±0.001*	0.174±0.003*	0.173±0.002*
组6	0.164±0.002**	0.184±0.002**	0.203±0.001**
组7	0.164±0.003**	0.183±0.002**	0.207±0.007**
组8	0.173±0.002*	0.192±0.002*	0.213±0.001*

注:与组1比较,* $P<0.05$;与组8比较,** $P<0.05$

Note: vs. group 1, * $P<0.05$; vs. group 8, ** $P<0.05$

用SPSS 19.0软件对各受试样品的平均粒径和PDI值进行分析,结果组2~8与组1比较差异具有统计学意义($P<0.05$),表明电解质对新生儿肠外营养液的平均粒径和PDI有显著性影响,即对其稳定性有显著性影响;组6、7分别与组8比较差异具有统计学意义($P<0.05$),表明与仅含一价或二价离子的电解质的新生儿肠外营养液比较,同时含一价和二价离子的电解质的新生儿肠外营养液的平均粒径和PDI值较大,即其稳定性较差。

由表3可知,随时间延长,乳粒粒径大小会有一些的波动,各受试样品的乳粒粒径均略有变大。由表4可知,随时间延长,受试样品的PDI值均变化不大,组6~8放置24 h其PDI值均大于0.2,表明放置24 h其颗粒的单分散性较差。

另外,试验发现,组8放置12 h和24 h均出现粒径大于5 μm 的乳粒,占比分别为0.6%和1.5%。

4 讨论

本试验主要考察4种电解质(10% NaCl、10% KCl、25% MgSO_4 、Glu-Ca)对新生儿肠外营养液的稳定性影响,特别是对营养液中脂肪乳稳定性的影响。试验表明,新生儿肠外营养液中仅加入1种电解质,其稳定性较好;但含一价或二价离子的电解质加入种类越多,其稳定性越差,其中含二价离子的电解质对新生儿肠外营养液的稳定性影响较大。脂肪乳是一种溶胶液体,适量电解质是溶胶稳定的必要条件,是溶胶带电、形成足够大电动电势的物理基础;但过多电解质又是引起溶胶不稳定的主要原因。通常用聚沉值(Coagulation value)衡量不同电解质对溶胶的聚沉能力,根据舒尔茨-哈代规则(Schulze-Hardy rule)^[9],一价离子聚沉值/二价离子聚沉值之比为100:1.6,聚沉值越小,聚沉能力越大,即二价离子对脂肪乳

的破坏作用大于一价离子。当体系中离子的浓度过高时,脂肪乳被破坏形成较大的油滴,体系分散度变低,体系变得不稳定,而且离子对脂肪乳的破坏作用随离子价的增加而急剧增强。

肠外营养液最终pH若低于5则会使脂肪乳丧失稳定性,高于6.6则可能产生沉淀^[10]。本试验各受试样品的pH总体趋势基本一致,均呈微弱下降,但最终pH均在合理范围之内,表明电解质的种类对新生儿肠外营养液的pH有一定的影响,但影响不大。若pH小于5,可能会导致脂肪颗粒表面磷脂分子的亲水端发生电离,负电位有所下降,以致脂粒之间排斥力减弱,最终导致营养液不稳定。从外观考察,各受试样品均未出现沉淀、絮凝、变色等现象,加入电解质种类较多的受试样品放置24 h后出现微量挂壁现象,表明加入电解质种类越多,新生儿肠外营养液稳定性越差。

2010年版《中国药典》(二部)附录I B规定“静脉用乳状液型注射液中乳滴的粒度90%应在1 μm 以下,不得有大于5 μm 的乳滴”;不溶性微粒的测定方法规定“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 以上的微粒不得过12粒,含25 μm 及25 μm 以上的微粒不得过2粒”。本试验发现,同时含一价和二价离子的电解质的新生儿肠外营养液放置12 h和24 h时,均出现粒径大于5 μm 的乳粒和粒径大于25 μm 的不溶性微粒。

综上所述,新生儿肠外营养液中加入的含一价和二价离子的电解质越多,特别是二价离子的电解质,其稳定性越差,表现为乳粒粒径增大、不溶性微粒数增加。在配制新生儿肠外营养液时,建议加入的电解质种类不超过4种为宜,可仅加入一价离子的电解质(钠离子、钾离子等)或二价离子的电解质(镁离子、钙离子等);应优先考虑加入一价离子的电解质,尽量少加二价离子的电解质,如需加入则须控制二价离子的电解质的浓度或可通过其他途径补充;如需同时加入一价和二价离子的电解质,则须严格控制两者的浓度,以免破坏新生儿肠外营养液的稳定性,影响新生儿的用药安全。

参考文献

- [1] 吴永佩.临床静脉用药调配方法与配伍禁忌速查手册[M].北京:人民卫生出版社,2010:247.
- [2] 蒋朱明.临床肠外与肠内营养[M].2版.北京:科学技术文献出版社,2010:403.
- [3] 蔡威.临床营养基础[M].3版.上海:复旦大学出版社,2007:274.
- [4] 王加良,张艳丽,李海林.肠外营养液的配制方法的研究[J].牡丹江医学院学报,2009,30(1):23.
- [5] 陶红.肠外营养液的配制及临床应用注意事项[J].中国临床研究,2010,23(6):518.
- [6] 安龙,王汝涛,赵雯,等.不同浓度脂肪乳注射液在全合一营养液中的稳定性研究[J].中国药业,2011,20(21):16.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录IXC.
- [8] 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.
- [9] 李三鸣.物理化学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:336.
- [10] 范明霞,舒文琳,谢黎崖,等.电解质对全肠外营养液稳定性的影响考察[J].中国药房,2005,16(23):1 824.

(收稿日期:2014-11-09 修回日期:2015-03-21)

(编辑:刘 萍)