

全营养混合液的配伍与质量保证

沈素 井春梅 (北京友谊医院, 北京 100050)

全营养混合液(Total Nutrient Admitures, TNAs)是肠外营养治疗中以脂肪作为能量来源的一种特殊制剂, 现已广泛地应用于临床, 虽然其有效性已得到临床的充分证实, 但其安全性却已越来越多地引起人们的重视。FDA 就曾对 TNAs 中钙和磷的稳定性提出了安全性警告^[1], 另有许多关于 TNAs 稳定性、药物配伍性等问题的研究报道, 而国内尚未见有关方面的详细数据和资料, 这里仅就所能了解到的较新的有关文献作一概述, 为临床安全用药提供参考。

TNAs 是葡萄糖, 氨基酸, 脂肪乳剂、电解质, 微量元素, 脂溶性及水溶性维生素等多种成份混合系统, 其组成非常复杂, 稳定性受到诸多因素影响。首先从药理学上应考虑药物之间可配伍性, 其次混合液中各成份的物理化学稳定性, 这些依赖于 pH, 二价、三价阳离子浓度和在温度范围内的暴露极限, 另外微生物的污染也是一个不容忽视的影响因素。

1 TNAs 各成份配伍及与其他药物的配伍

有报道, 全胃肠外营养可因磷酸钙沉淀而发生严重事故^[1], FDA 安全警报报告了32例死亡和2例损伤病例, 可能与 TNAs 中磷酸钙沉淀有关, 尸检查明肺栓子含磷酸钙, 避免这一情况发生关键是操作中混合顺序, 将钙剂加入葡萄糖, 磷酸盐加入氨基酸, 分别稀释后, 将氨基酸与葡萄糖混合, 肉眼检查袋内有无沉淀生成。

TNAs 与其他药物配伍国外也有报道。TNAs 与抗生素相继输入的配伍^[2]。试验用抗生素、TNAs 组成见附表。用5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射液将抗生素溶解于50ml小瓶中, 模拟输注时情况, 分别将32.5ml TNAs 滴注至抗生素小瓶中混合, 0、1、4小时后用肉眼观察有无油脂形成、油析出或分层, 同时测 pH, 以不加抗生素并按同法制备的样品做对照, 结果发现盐酸四环素出现配伍禁忌,

其他抗生素则均可配伍, pH 值未发生变化, 该试验仅做外观肉眼观察, 未对其化学稳定性做进一步研究, 未检测乳剂粒子大小及分布的变化, 但在临床治疗中, 对采用 Y 型管或小壶加入抗生素具有一定的参考价值。

附表1 TNAs组成

氨基酸10%	750ml
葡萄糖	429ml
脂肪乳剂20%	225ml
注射用水	15ml
磷酸钠(3mM/ml)	5ml
葡萄糖酸钙10%	20ml
硫酸镁50%	2ml
肝素钠(1000u/ml)	6ml
氯化钠(4meq/ml)	15ml
氯化钾(2meq/ml)	20ml
微量无机物	3ml
多种维生素-12	10ml

附表2 试验用抗生素

氨苄西林钠	2g*
头孢孟多	2g
头孢唑林钠	1g
头孢西丁钠	1g
头孢匹林钠	1g
磷酸氯林可霉素	600mg
乳糖酸红霉素	1g*
硫酸庆大霉素	80mg
硫酸卡那霉素	500mg
苯唑青霉素钠	1g
青霉素G钾200万单位	
盐酸四环素	500mg
替卡西林二钠盐	3g
硫酸妥布霉素	80mg

注*用0.9%NaCl注射液溶解。

盐酸昂丹司琼在 TNAs 中的稳定性^[3]。将昂丹司琼加入 TNAs 中, 制成浓度为0.03mg/ml 和

0.3 mg/ml, 在一定时间内, 通过肉眼观察其物理变化, 如聚结、沉淀、色泽改变及类脂化乳滴破裂, pH 值变化及昂丹司琼浓度变化, 以此来判断其稳定性。试验结果为 0.03 mg/ml 和 0.3 mg/ml 的昂丹司琼在 TNAs 液中于 24°C, 48 小时内是稳定的。

2 TNAs 内各成份稳定性及影响因素

2.1 TNAs 各基本组成在放置中的稳定性

将不含维生素的 TNAs 灌入 3 升聚氯乙稀袋中, 置 4°C 贮藏, 于即刻, 7, 14 和 28 天, 3 和 6 个月无菌取样, 用相应的测定方法对各成份进行含量测定, 结果发现所有氨基酸贮存在 2 个月以上均不稳定, 降解大于 10%, 这种缓慢降解大多数可由聚氯乙稀袋能透入氧而使氨基酸氧化来解释, 4°C 贮存 6 个月以后, 葡萄糖、电解质、微量元素含量仍稳定, 无沉淀发生, 色泽保持不变, pH 值轻度升高, 从 5.5~5.7, 作者认为上述混合液于冰箱中贮存 2 个月是化学稳定的^[4]。

各种维生素在 TNAs 中的稳定性也有专门报道, 其实验方法是将在层流条件下, 无菌制备好的 TNAs 液, 在 2—8°C 于暗处放置 96 小时, 测定各种维生素 (A, D₂, B₁, C, B₂, B₆, 烟酰胺, 叶酸, 生物素, 泛酸钠和 B₁₂) 的稳定性, 另外还模拟 TNAs 输注, 包括调配后在 20±5°C 下避光和不避光输注及调配后冰箱贮存 6 天后, 在 20±5°C 避光输注测定维生素的稳定性, 结果发现除维生素 C, 叶酸外, 所有维生素在上述试验中均无含量变化, 避光与否也无显著性差异, 测定表明抗坏血酸很快变成去氢抗坏血酸, 叶酸由于干扰分析, 其测定值偏高, 作者建议采用微生物学检定法^[5]。

Sayed FA 等人还曾对脂肪乳剂 Liposyn I 在 TNAs 中的稳定性做过实验, Liposyn I 为红花油和大豆油 (1:1) 配制的脂肪乳剂, 用 10% 和 20% 两种浓度的脂肪乳, 三种浓度的氨基酸注射液和葡萄糖注射液以及添加物配成 62 种 TNAs 液, 其中 6 只样品于 25°C 放置 1 d; 35 只于 5°C 贮存 2 天后再于 30°C 放置 1 d; 21 只样品在 5°C 放置 9 天再于 25°C 放 1 d, 经样品分析, 在实验贮存期内, 全部 TNAs 均保持均一, 呈乳浊状, Zeta 电位和颗粒大小测定均说明脂肪乳剂呈稳定状态, 葡萄糖浓度不变, 氨基酸药效为原始值的 90~110%, 这些研究提示, Liposyn I 氨基酸和葡萄糖在 TNAs 中均可稳定 10 d^[6]。

2.2 TNAs 稳定性的影响因素

TNAs 是一种复杂的混合系统, TNAs 中任何二者之间都可产生多种潜在的相互作用, 如各组分、容器、氧气、温度和光线等等^[6]。TNAs 为水包油乳剂, 其稳定性依一种化学反应性阴离子乳化剂而定, 阳离子浓度增高时可能破坏乳化剂的完整性而破坏乳剂, 特别是高价阳离子及酸化剂, 如 Ca²⁺, Mg²⁺ 的加入可中和脂肪乳剂颗粒表面的负电荷和降低 Zeta 电位而促进乳化剂颗粒的凝集, 因此应选择适当的电解质浓度。低浓度 Ca²⁺ 对乳剂不产生凝聚作用, 但当达临界浓度约 2.5 mmol/L 时开始凝聚, 凝聚速率随浓度增高而直线增加, 其它电解质的凝聚临界浓度: NaCl 为 110, KCl 为 150, MgCl₂ 为 2.6 mmol/L^[7], 右旋糖酐铁为 2.95 mg/L^[8], 因此, 临床在设定处方时应充分考虑到各种离子浓度对 TNAs 稳定性的影响, 即能满足治疗需要又要保证整个体系的稳定。

脂肪乳剂的颗粒和添加物之间的相互作用取决于溶液的 pH 值, 当低于 5.5 或更低时, 可导致颗粒凝集而影响稳定性, 由于氨基酸的缓冲作用可维持恒定的 pH 而保持乳剂的稳定性, 因此最好的混合次序为最后加葡萄糖液或与氨基酸混合或同时转移到容器中^[6]。

3 TNAs 中微生物的污染

TNAs 在使用过程中常出现微生物污染, 最常见的为真菌、G⁻杆菌和 G⁺球菌, 有人曾观察过重症监护病房 (ICU) 中 TNAs 的污染率, 以确定其中微生物的生长情况, 结果表明, 药房配制的 TNAs 中, 18.8% 被污染, 同时 72% 是层流净化台故障所致, 经修理后, 污染率降至 5.9%, 而主要的污染为白色念珠菌。取自 ICU 的营养液中, 被污染的占 17.1%, 主要的污染菌为 G⁻杆菌^[9], 这说明 TNAs 的配制环境是相当重要的, 它与微生物的生长有直接的关系。另外, TNAs 中脂肪乳本身即能促进某些致病菌的生长, Scheckelhoff DJ 等人曾通过实验得出, TNAs 与不含脂肪乳的其它相同溶液比较, 更易于除大肠杆菌以外的其它细菌生长, 如白色念珠菌、绿脓假单胞菌、金黄色葡萄球菌、粪链球菌、大肠埃希杆菌, 棒状杆菌等, 霉菌的生长没有差异^[10]。

以上文献从不同角度对 TNAs 的稳定性进行了研究报道, 虽然所述的稳定性范围可能代表了不

单个的混合液,但却提示我们,TNAs 尽管为临床治疗提供了方便,但它是非常复杂的,其稳定性难以预计,尤其是 TNAs 是乳剂,它更易受内外诸多因素的影响,因此,在配制、储存和给药等过程中,对其组成的配伍,环境的控制、人员的操作更应严格,总之,为确保这个混合体系的稳定性,TNAs 系统应该受到全面的评估。

参 考 文 献

- 1 FDA. Am. J. Hosp Pharm, 1994, 51: 427
- 2 Baptista R J et al. Am. J. Hosp Pharm 1985; 42(2): 362
- 3 Kirkham Jc et al Am J Health-syst Pharm 1995; 52(7): 1557

- 4 Nordfield R et al. J Clin Hosp Pharm 1983; 8(2): 265
- 5 Dahl G B et al. J Clin Hosp Pharm 1986; 114(4): 271
- 6 Sayeed F A et al Am J Hosp Pharm 1986; 43(5): 1230
- 7 Burnham WR Int J Pharm 1983; 13(1): 9
- 8 Driscoll-DF et al Am J Health-Syst Pharm 1995; 52: 623
- 9 Herruzo Cabrera R et al Am J Hosp Pharm 1984; 41(6): 1178
- 10 Scheckelhoff DJ et al Am J Hosp Pharm 1986; 43: 73

收稿日期: 1997—03—20