doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.22.012

多种脂肪乳注射液在全营养混合液中稳定性比较

刘海雄，邓树荣△

（暨南大学附属第一医院，广东 广州 510630）

摘要：目的 考察不同种类脂肪乳注射液在全营养混合液（TNA）中的稳定性。**方法** 参考医院某科室在用肠外营养处方，用不同种类的脂肪乳注射液分别调配成TNA样品，分别于室温[（25 ± 2）℃]下放置0，4，8，24，48，72 h时取样，进行外观考察，苏丹红、pH、不溶性微粒数、Zeta电位及脂肪乳粒径大小和粒度分布测定。**结果** 随时间推移，各组样品均无沉淀、絮凝、变色、分层等现象，均无苏丹红溶解扩散现象（未破乳），pH、不溶性微粒数、Zeta电位、平均粒径（MDS）、多分散系数（PDI）均无明显变化且组间比较均无显著差异（$P > 0.05$）。**结论** 本研究中配制的TNA中脂肪乳稳定性均较好。临床医师开具PN处方时如需添加脂肪乳，可参考使用本试验中所用PN处方。

关键词：脂肪乳注射液；全营养混合液；肠外营养；稳定性

中图分类号：R927.11 **文献标志码：A** **文章编号：1006 - 4931（2022）22 - 0050 - 04**

Comparison of Stability of Various Fat Emulsion Injections in Total Nutrient Mixture

LIU Haixiong, DENG Shurong

(The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China 510630)

Abstract: Objective To investigate the stability of different kinds of fat emulsion injection in total nutrient admixture (TNA). **Methods** According to the prescription of parenteral nutrition (PN) in a hospital department, different kinds of fat emulsion injections were prepared into TNA samples, placed at room temperature of (25 ± 2) ℃, and sampled at 0, 4, 8, 24, 48, 72 h respectively for investigating the appearance of the samples and measuring the Sudan red, pH, number of insoluble particles, Zeta potential, fat emulsion particle size and particle size distribution. **Results** Over time, the samples in each group had no precipitation, flocculation, discoloration, stratification, etc., no the dissolution or diffusion of Sudan red (no demulsification), no significant changes pH, number of insoluble particles, Zeta potential, mean particle size (MDS) or polydiseperse index (PDI) and there was no significant difference among the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The stability of fat emulsion in TNA prepared in this study is good. If the clinician needs to add fat emulsion when prescribing PN, the PN prescription used in this test can be referred to.

Key words: fat emulsion injection; total nutrient mixture; parenteral nutrition; stability

脂肪乳剂是重要的能源物质，常用于补充肠外营养（PN）[1]，其供量可达总能量的25%～50%[2]。目前市售脂肪乳注射液种类较多，而脂肪乳又是全营养混合液（又称全肠外营养液，TNA）中不可缺少的营养组分，加入脂肪乳注射液TNA的稳定性值得关注，但国内外相关研究较少。本研究中比较了多种脂肪乳注射液在TNA中稳定性的差异[3]，以期为TNA的调配与临床安全、有效用药提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试药

仪器：Zetasizer Nano ZS型激光纳米粒度分析仪（英国Malvern仪器有限公司）；DMRA2型正立电动荧光显微镜（德国Leica公司）；PB - 10型酸度计（赛多利斯科学仪器有限公司）；SW - CJ - 1F型净化工作台（苏州安泰空气技术有限公司）。

试药：脂肪乳注射液（批号为2110112 - 2）、10%中/长链脂肪乳注射液（$C_{8\sim24}$Ve）（批号为2109042 - 1），均购自西安力邦制药有限公司；结构脂肪乳注射液（C_{6-24}）（华瑞制药有限公司，批号为10GF6737）、长链脂肪乳注射液（00）（Clintec Parenteral S. A. 公司，批号为21I13N30），规格均为每瓶（袋）250 mL；多种油脂肪乳注射液（C_{6-24}）（批号16PM9934，规格为每瓶100 mL）、丙氨酰谷氨酰胺注射液（批号为16QB0335，规格为每瓶50 mL），均购自Fresenius Kabi Austria GmbH公司；10%葡萄糖注射液（济民健康管理股份有限公司，批号为R210817B53，规格为每袋500 mL）；50%葡萄糖注射液（石家庄四药有限公司，批号为2108283101，规格为每瓶100 mL）；复方氨基酸注射液11.4%（18AA - Ⅱ）（广东利泰制药有限公司，批号为1121081205，规格为每瓶250 mL）；10%氯化钠注射液（湖北天圣康迪制药有限公司，批号为2104081N），10%氯化钾注射液（湖北科伦药业有限公司，批号为C210608B1）、葡萄糖酸钙注射液（常州兰陵制药有限公司，批号为12104010），规格均为每支10 mL∶1 g；25%硫酸镁注射液（河北天成药

第一作者：刘海雄，男，大学本科，药师，研究方向为肠内与肠外营养学，（电话）020 - 38688786。

△**通信作者：**邓树荣，男，硕士，主管药师，研究方向为肠内与肠外营养学，（电子信箱）925272203@qq.com。

业股份有限公司，批号为321061141，规格为每支10 mL∶2.5 g）；注射用水溶性维生素（费森尤斯卡比华瑞制药有限公司，批号为80QF52301，规格为每支10 g∶300 mg）；甘油磷酸钠注射液（批号为80QG524，规格为每支10 mL∶2.16 g）、多种微量元素注射液（批号为80Q1558，规格为每支10 mL）、脂溶性维生素注射液（批号为80QF515，规格为每支10 mL），均购自华瑞制药有限公司；苏丹红Ⅰ号（天津市天新精细化工开发中心）。

1.2 处方调配

本试验中选取医院某科室患者在用PN处方（因试验需要部分成分稍有调整），严格按无菌操作方法在净化工作台中完成TNA调配[4]，并设为组1～组5，具体成分及用量详见表1。

表1 PN处方及用量（mL）

Tab. 1 Prescription and dosage of PN (mL)

成分	组1	组2	组3	组4	组5
脂肪乳注射液	250	0	0	0	0
10%中/长链脂肪乳注射液（$C_{8\sim24}$Ve）	0	250	0	0	0
结构脂肪乳注射液（$C_{6\sim24}$）	0	0	250	0	0
长链脂肪乳注射液（00）	0	0	0	250	0
多种油脂肪乳注射液（$C_{6\sim24}$）	0	0	0	0	250
10%葡萄糖注射液	500	500	500	500	500
50%葡萄糖注射液	750	750	750	750	750
复方氨基酸注射液11.4%（18AA－Ⅱ）	750	750	750	750	750
丙氨酰谷氨酰胺注射液	100	100	100	100	100
10%氯化钠注射液	40	40	40	40	40
10%氯化钾注射液	40	40	40	40	40
葡萄糖酸钙注射液	30	30	30	30	30
25%硫酸镁注射液	10	10	10	10	10
甘油磷酸钠注射液	10	10	10	10	10
多种微量元素注射液	10	10	10	10	10
注射用水溶性维生素（支）	1	1	1	1	1
脂溶性维生素注射液	10	10	10	10	10

1.3 观察指标

调配后的TNA样品均在室温[（25±2）℃]下放置，分别于0，4，8，24，48，72 h时平行取样3次，考察指标及要求如下。

外观：在各时间点分别取样品5 mL，肉眼观察有无沉淀、絮凝、变色、分层等现象。

苏丹红检测：在各时间点分别取样品5 mL，置100 mL烧杯中，加入苏丹红Ⅰ号试剂5 mg，轻轻摇动，同时用玻璃棒慢慢搅拌，观察其是否发生溶解扩散现象[5]。

pH：在各时间点分别取样品5 mL，用酸度计测定，如pH在5～6之间则符合TNA质量要求[4]。

不溶性微粒数[6]：在各时间点分别取样品1 mL，用正立电动荧光显微镜，采用显微计数法测定不溶性微粒数，平行3次。要求每1 mL样品中粒径≥10 μm，≥25 μm的微粒数分别不得超过25粒，5粒。

Zeta电位值：在各时间点分别取样品1 mL，用激光纳米粒度分析仪测定[7]。

脂肪乳粒径大小和粒度分布：在各时间点分别取样品1 mL，用激光纳米粒度分析仪测定其乳粒大小和粒度分布，结果分别以平均粒径（MDS）和多分散指数（PDI）表示，其中MDS不得超过0.5 μm（500 nm）；PDI越小，颗粒的单分散性越好，PDI＜0.2，则说明单分散性较好[8]。并统计直径＞5 μm的脂肪乳颗粒占脂肪乳油相体积的百分比（$PFAT_5$）[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X}\pm s$表示，行方差分析，组间比较行t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

各时间点，各组样品均无沉淀、絮凝、变色、分层等现象；均无苏丹红溶解扩散现象，说明TNA中脂肪乳均未发生破乳；pH结果见表2，不溶性微粒数见表3，Zeta电位值见表4，可见，随时间推移，各组样品上述指标均无明显变化，且组间比较均无显著差异（$P>0.05$）。各组样品在不同时间点不溶性微粒数均符合2020年版《中国药典》要求，且各组样品最终pH均符合TNA质量要求。样品MDS及PDI见表5和表6。此外，各组样品的$PFAT_5$均小于0.05%。以组1为例，其放置0 h和72 h的乳粒分布情况见图1。

表2 各组样品的pH（$\overline{X}\pm s$，$n=3$）

Tab. 2 pH of samples in each group ($\overline{X}\pm s$, $n=3$)

组别	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
组1	6.13±0.02	6.12±0.02	6.02±0.02	6.00±0.01	5.91±0.01	5.83±0.01
组2	6.14±0.02	6.12±0.02	6.07±0.01	6.02±0.01	5.98±0.01	5.92±0.01
组3	6.09±0.02	6.07±0.02	6.01±0.02	6.00±0.02	5.99±0.02	5.88±0.02
组4	6.08±0.02	6.06±0.02	6.04±0.02	6.03±0.02	6.00±0.02	5.96±0.02
组5	6.17±0.02	6.14±0.02	6.11±0.02	6.08±0.02	6.04±0.02	5.98±0.02

3 讨论

目前PN支持的临床应用逐渐普及[10]，TNA的稳定性也愈加受到关注。临床医师通常先对患者进行营养风险筛查和营养评定，符合PN适应证才开具处方，且开具时不仅要评估患者所需营养成分用量，而且要考虑由PN处方中各成分调配成TNA的稳定性。TNA中的脂肪乳较易受其他因素影响，因此，考察TNA稳定性时常重点考察其中脂肪乳的稳定性。目前临床常用的脂肪乳有豆油长链脂肪乳（LCT），如脂肪乳注射液；中/长链脂肪乳（MCT/LCT），如10%中/长链脂肪乳注射液（$C_{8\sim24}$Ve）；结构脂肪乳（STG），如结构脂肪乳注射液（$C_{6\sim24}$）；橄榄油长链脂肪乳，如长链脂肪乳注射液

表3 各组样品的不溶性微粒数($\bar{X} \pm s$,个,$n = 3$)

Tab. 3 The number of insoluble particles of samples in each group ($\bar{X} \pm s$, n, $n = 3$)

组别	粒径	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
组1	≥10 μm	1.2±0.4	1.3±0.0	1.5±0.5	1.6±0.5	1.8±0.3	3.0±0.4
	≥25 μm	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.7±0.5	1.0±0.0	1.0±0.0
组2	≥10 μm	1.1±0.3	1.2±0.4	1.4±0.4	1.5±0.3	1.7±0.4	2.8±0.4
	≥25 μm	0.0±0.0	0.0±0.0	0.1±0.3	0.6±0.5	1.0±0.0	1.2±0.4
组3	≥10 μm	1.3±0.4	1.4±0.3	1.6±0.3	1.8±0.5	1.9±0.2	2.9±0.3
	≥25 μm	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.5±0.3	1.4±0.0	1.5±0.3
组4	≥10 μm	1.4±0.3	1.4±0.3	1.6±0.2	1.7±0.5	1.9±0.5	3.2±0.3
	≥25 μm	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.6±0.3	1.2±0.0	1.3±0.0
组5	≥10 μm	1.4±0.2	1.6±0.0	1.7±0.3	1.8±0.2	1.9±0.3	3.2±0.3
	≥25 μm	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.8±0.3	1.3±0.0	1.7±0.0

表4 各组样品的Zeta电位值($\bar{X} \pm s$,mV,$n = 3$)

Tab. 4 Zeta potential value of samples in each group ($\bar{X} \pm s$, mV, $n = 3$)

组别	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
组1	-42.6±0.03	-42.2±0.01	-41.9±0.02	-41.2±0.01	-43.0±0.03	-42.5±0.01
组2	-40.4±0.03	-43.6±0.02	-41.6±0.03	-39.6±0.01	-40.1±0.05	-41.6±0.03
组3	-42.4±0.03	-42.2±0.03	-41.8±0.04	-42.6±0.03	-40.6±0.01	-40.2±0.01
组4	-41.9±0.06	-43.0±0.01	-39.9±0.03	-41.3±0.02	-40.6±0.02	-42.6±0.05
组5	-41.6±0.01	-39.8±0.01	-42.5±0.02	-41.6±0.06	-42.1±0.03	-40.2±0.02

表5 各组样品的MDS($\bar{X} \pm s$,nm,$n = 3$)

Tab. 5 MDS of samples in each group ($\bar{X} \pm s$, nm, $n = 3$)

组别	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
组1	301.2±0.2	305.7±0.1	308.6±0.2	309.4±0.2	314.8±0.1	320.2±0.2
组2	302.2±0.2	304.9±0.2	306.1±0.1	309.3±0.2	312.3±0.1	319.3±0.2
组3	301.8±0.1	303.5±0.2	306.9±0.2	310.7±0.2	312.5±0.1	321.4±0.1
组4	302.3±0.2	305.3±0.1	307.1±0.2	309.2±0.2	311.7±0.2	318.2±0.2
组5	301.3±0.2	304.2±0.2	307.3±0.2	310.9±0.2	313.3±0.1	322.3±0.1

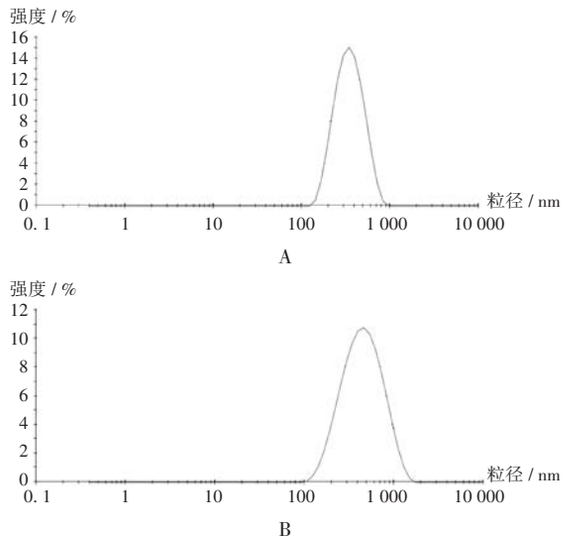
表6 各组样品的PDI($\bar{X} \pm s$,$n = 3$)

Tab. 6 PDI of samples in each group ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

组别	0 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h
组1	0.132±0.02	0.133±0.01	0.135±0.02	0.141±0.01	0.143±0.02	0.151±0.01
组2	0.129±0.01	0.130±0.01	0.133±0.01	0.138±0.02	0.140±0.01	0.149±0.02
组3	0.130±0.02	0.131±0.01	0.133±0.02	0.135±0.01	0.139±0.02	0.147±0.01
组4	0.133±0.02	0.134±0.01	0.136±0.02	0.139±0.01	0.141±0.01	0.148±0.02
组5	0.131±0.02	0.133±0.01	0.137±0.01	0.138±0.02	0.141±0.01	0.149±0.02

(00);多种油脂肪乳,如多种油脂肪乳注射液($C_{6\sim24}$)等[11]。本试验中考察了以上不同种类脂肪乳的代表药品在TNA中的稳定性,其结果可供临床参考。

TNA的pH应保持在5~6,<5可能导致脂肪颗粒表面磷脂分子的亲水端发生电离,负电位下降,以致颗粒间排斥力减弱,脂肪乳破坏,产生凝聚、分层。本试验中各组样品在不同时间点的外观变化、pH和苏丹红检



A. 0 h B. 72 h

图1 组1脂肪乳粒径及仪器信号强度分布

A. 0 h B. 72 h

Fig. 1 Distribution of particle size of fat emulsion and signal intensity of the instrument in group 1

测结果均符合要求,说明配制的TNA稳定性较好。

静脉输入过多粒径>8 μm的乳粒易堵塞血管,增加血栓性静脉炎发生风险。本试验中各组样品在不同时间点均未测得粒径>8 μm的乳粒,不溶性微粒数均符合2020年版《中国药典》要求。

Zeta电位是微粒表面所带电荷数量的表征,是维持TNA中脂肪乳稳定性的重要因素,降低后会使脂肪乳粒产生聚集或絮凝等现象。一般来说,Zeta电位绝对值越高,其乳粒间的静电斥力就越大,物理稳定性就越好。本试验中各组样品的Zeta电位值介于-39~-43 mV,绝对值均大于30 mV,足以保证TNA中脂肪乳的稳定性[7]。

激光纳米粒度仪检测到的信号强度百分比能较准确地反映溶液中不同粒径大小的乳粒数目[12]。2020年版《中国药典》[13]中规定,基于动态光散射法等适宜方法,脂肪乳的MDS不得超过0.5 μm,《美国药典》中也有相同规定。本试验中采用动态光散射法对TNA中脂肪乳的MDS和PDI进行测定,结果各组样品的MDS和PDI均符合要求,组间均无显著差异,且各组样品的PDI均小于0.2,稳定性较好。

综上所述,本试验结果表明,随时间推移,各脂肪乳注射液在TNA中的稳定性较好,且各相关指标组间比较均无显著差异。临床医师开具PN处方时如需添加脂肪乳,可参考使用本试验中所用PN处方。

参考文献

[1] DUDRICK SJ. History of parenteral nutrition[J]. J Am Coll Nutr, 2009, 28(3): 243.

[2] 林 琳,孙淑娟,孙岩梅. 肠外营养制剂的组成及应用[J].