

规范肠外营养液配制

中华医学会肠外肠内营养学分会药学协作组

通信作者: 梅丹 电话: 010-69156514, E-mail: meidanpumch@163.com

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院药剂科, 北京 100730

【摘要】 国内不同地区、不同医院肠外营养混合液处方组成和配制方法差别较大。为改善国内肠外营养液配制认知、减少不当配制、降低患者相关风险, 中华医学会肠外肠内营养学分会药学协作组组织专家, 按目前中国当前实际情况及国际上发表的研究结果及循证医学证据, 结合配制方面有关专家的经验, 形成《规范肠外营养液配制》专家共识, 为国内肠外营养液配制的规范化和标准化提供推荐意见。

【关键词】 肠外营养液; 全营养混合液; 配制

【中图分类号】 R459.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2018)04-0320-12

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2018.04.007

Consensus for Parenteral Nutrition Solutions Compounding

Pharmacy Cooperative Group, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Corresponding author: MEI Dan Tel: 010-69156514, E-mail: meidanpumch@163.com

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Components and compounding of parenteral nutrition solutions were different in different hospitals and different parts of China. In order to raise awareness, reduce improper compounding and improve patient safety, Pharmacy Cooperative Group of Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition composed the *Consensus for Parenteral Nutrition Solutions Compounding*, providing evidence for standardization in this field.

【Key words】 parenteral nutrition solution; total nutrient admixture; compounding

Med J PUMCH, 2018,9(4):320-331

肠外营养液中包括碳水化合物、脂肪乳、氨基酸、维生素、电解质及微量元素等几十种成分, 其配制与稳定性历来备受关注。国内比较全面的肠外营养制剂(包括静脉注射氨基酸、脂肪乳剂、碳水化合物、静脉注射多种维生素、磷制剂、静脉注射微量元素)的使用始于1971年北京协和医院基本外科组朱预、蒋朱明与药剂科陈兰英、李大魁合作。当年静脉注射氨基酸、脂肪乳剂和维生素均依赖进口, 而静脉注射磷制剂、静脉注射微量元素在国内首先由药剂科研制。

在药剂科指导下, 于外科病房外周空间启用了狭小的层流洁净室, 按当年的规范配制无菌营养液, 没有发生血源性感染病例, 无菌配制静脉营养液为国内初创。药剂师团队在当年的营养液配制规范的实施过程中起到

重要的作用^[1]。除手动配制肠外营养液外, 北京协和医院的层流洁净室, 曾使用过自动配液设备^[2], 但因耗材费用比较高未广泛应用。

1986年中国与瑞典合资企业投产, 国际标准全套静脉营养制剂在中国灌装生产, 推动了静脉营养液配制的需求。进入21世纪, 在每年有数百万例患者接受静脉营养制剂后, 不当配制导致破乳、颜色变化、沉淀而危害患者健康等问题时有发生。

《三级综合医院评审标准实施细则2011版》的发布, 要求“有静脉用药调配中心(室)”实行集中调配供应, 这导致静脉用药调配中心几乎成为三级医院的标配。截止2016年中期全国已有约1200家医疗机构建立静脉用药调配中心(后文简称“配液中心”),

服务床位超过 180 万张。

2017 年北京市卫生和计划生育委员会对配液中心进行督导检查,结果显示三级医院基本配置了合格的配液中心。但二级医院则几乎没有配置或配置的配液中心不合要求。无净化环境的洁净台和洁净室中的净化台空气培养有显著差别^[3]。仅有洁净工作台而没有符合国家要求的洁净室,则不能满足肠外营养液的配制需求^[4]。

肠外营养液被美国用药安全研究所列为高警示药物,使用不当会对患者造成伤害或死亡^[5-6]。肠外营养液出现不相容、不稳定、配制差错或被污染等情况将影响患者安全,如:钙磷沉淀导致死亡的案例^[7-10]、配制差错导致死亡的案例^[11]、2011 年美国因配制不当引起沙雷菌污染导致 9 人死亡的严重群体不良事件^[12]。

国内不同地区、不同医院肠外营养混合液处方组成和配制方法差别较大,为改善国内肠外营养液配制认知、减少不当配制、降低患者相关风险,中华医学会肠外肠内营养学分会药学协作组组织专家讨论会,根据目前已经发表的国内国外研究结果及循证医学证据,结合与营养液配置有关专家的经验,形成《规范肠外营养液配制》专家共识,为国内肠外营养液配制的规范化和标准化提供参考。

1 肠外营养液分类与基本概念

(1) 肠外营养液可分为全合一以及二合一肠外营养液。(2) 肠外营养液组成成分见表 1,不推荐其他药品加入肠外营养液中。(3) 工业化生产的多腔袋(multi-chamber bag, MCB)主要包含三腔袋和双腔袋。三腔袋属于全合一肠外营养液,双腔袋属于二合一肠外营养液。(4) 需肠外营养支持,并且肝功能、肾功能、脂肪代谢均正常的成人患者,推荐优先采用多腔袋。

全合一营养液又称“全营养混合液(total nutrient admixture, TNA)”,是指医师开具的肠外营养处方经药

师审核后,在配液中心将处方中的碳水化合物、氨基酸、脂肪乳、电解质、微量元素、维生素等成分,由经过培训的药学专业技术人员按规定的操作规程混合于一个输液袋中。全合一营养液也包括工业化生产的三腔袋^[13]。

二合一肠外营养液指在规定条件下,将除脂肪乳以外的肠外营养组分转移至一个输液袋内而配成的混合静脉注射溶液,包括工业化生产的双腔袋^[13]。

三腔袋是指分别装入脂肪乳、氨基酸和葡萄糖,隔成 3 个相对独立腔室的软袋,使用时可以通过挤压使 3 种液体快速混合成肠外营养混合液^[13]。双腔袋指分别含有多种氨基酸电解质溶液和葡萄糖电解质溶液,隔成两个相对独立腔室的软袋,使用时可以通过挤压充分混合,为机体提供蛋白质及碳水化合物的肠外营养液^[13]。

应避免多瓶串输及单瓶输注^[14]。对于 ICU 患者,TNA 与多瓶串输相比,可减少 50%~60%感染率以及 1%~13%导管相关性感染导致的病死率^[15]。MCB 用于成人^[16-22]和儿童^[23-24]患者安全有效。个体化肠外营养能更好地满足外科、ICU 和极低体质量新生儿患者的需求^[25-26],但成本相对也更高^[22]。国外研究显示三腔袋比多瓶串输以及医院配制 TNA 的成本更低,且灭菌生产安全性更有保障^[16,21]。因而推荐对于肝功能、肾功能、脂肪代谢均正常的患者,优先采用 MCB。

2 肠外营养液的配制

2.1 配制环境

2.1.1 配制环境及洁净度要求

(1) 肠外营养液应集中调配与供应。(2) 各功能室洁净度应满足配液需求并定期验证。(3) 肠外营养液的配制操作应在 B 级(ISO 5)环境中完成。(4) 推荐采用尘埃粒子计数器测定悬浮粒子。

《静脉用药集中调配质量管理规范》^[27]要求,医疗机构应设置静脉用药调配中心对肠外营养液进行集

表 1 肠外营养液组成成分

药物类别	上市品种
碳水化合物	葡萄糖注射液
脂肪乳	脂肪乳注射液、中/长链脂肪乳、结构脂肪乳、 ω -3 鱼油脂肪乳、多种油脂脂肪乳
氨基酸	复方氨基酸注射液(3AA、6AA、9AA、15HBC、18AA、20AA 等)、小儿复方氨基酸、丙氨酰谷氨酰胺
电解质	氯化钾注射液、氯化钠注射液、葡萄糖酸钙注射液、氯化钙注射液、硫酸镁注射液、门冬氨酸钾镁注射液、甘油磷酸钠注射液、复合磷酸氢钾注射液
微量营养素	水溶性维生素、脂溶性维生素、复合维生素、多种微量元素
水	灭菌注射用水(或通过 0.9%氯化钠、5%葡萄糖、葡萄糖氯化钠注射液等补充)

中调配与供应,其总体设施和布局应满足配液洁净度需求,保持静脉用药调配室温度 18~26 ℃,相对湿度 35%~75%,保持一定量新风。

人工配制肠外营养液在美国药典 (U. S. Pharmacopeia, USP) 中被定义为中等风险的操作,该操作应在 C 级 (ISO 7) 环境背景下的 B 级 (ISO 5) 层流洁净工作台中进行。

参考《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》[Good Manufacture Practice of Medical Products, GMP (2010 版)] 洁净度级别要求,各功能室的洁净级别要求为:一次更衣室、洗衣洁具间为 D 级 (ISO 8);二次更衣室、配制间为 C 级 (ISO 7);层流洁净工作台为 B 级 (ISO 5),见表 2。其他功能室应作为控制区域加强管理。

2.1.2 微生物限度

(1) 推荐采用测定沉降菌监测微生物限度。(2) 在测定沉降菌基础上,有条件的可定期测定浮游菌。(3) 各功能室微生物限度应满足配液需求。

要求采用沉降法评定洁净室的洁净度 (表 3)。

2.2 人员要求

(1) 配制肠外营养液的操作人员必须掌握无菌操作技术,定期参加培训与考核。(2) 推荐根据实际条件利用培养基灌装测试对人员的无菌操作进行验证。(3) 参与配制肠外营养液的人员,健康状况应满足配制需求。

表 2 各功能室洁净度级别要求

各功能室	GMP	ISO	悬浮粒子最大允许数 (m ³)	
			≥0.5 μm	≥5 μm
一次更衣室	D 级 (静态)	8	3 520 000	29 000
洗衣洁具间	D 级 (静态)	8	3 520 000	29 000
二次更衣室	C 级 (静态)	7	352 000	2 900
配制间	C 级 (静态)	7	352 000	2 900
层流洁净工作台	B 级 (静态)	5	3 520	29

GMP: 药品生产质量管理规范; ISO: 国际标准化组织

表 3 各功能室微生物限度要求

各功能室	GMP	ISO	微生物最大允许数	
			沉降菌 (φ90 mm) (cfu/0.5 h)	浮游菌 (cfu/m ³)
一次更衣室	D 级	8	10	200
洗衣洁具间	D 级	8	10	200
二次更衣室	C 级	7	3	100
配制间	C 级	7	3	100
层流洁净工作台	B 级	5	1	10

GMP、ISO: 同表 2

配液人员在上岗前应接受专业技术、岗位操作、卫生知识的学习培训^[28],通过考核后方可上岗。定期组织科室内专业知识继续教育培训,每年至少对工作人员进行 1 次考核,内容包括相关法律法规、标准操作规程与管理制度、无菌操作技术、净化设备使用、相关专业理论知识等。USP 第 797 章规定进行肠外营养液配制操作人员需通过培养基灌装测试验证其无菌操作,保证肠外营养液的配制安全^[29]。配液人员每年至少进行 1 次健康检查。

2.3 配制方法

进行肠外营养液配制之前,肠外营养处方必须经药师审核,推荐制定适合医疗机构的配制操作规范。

2.3.1 人工配制

(1) 肠外营养液的配制顺序:①将磷酸盐加入氨基酸或高浓度葡萄糖中。②将其他电解质、微量元素加入葡萄糖液 (或氨基酸) 中,不能与磷酸盐加入到同一稀释液中。电解质注射液也可加入 0.9% 氯化钠注射液或葡萄糖氯化钠注射液中。③用脂溶性维生素溶解水溶性维生素后加入脂肪乳剂中。如处方不含脂肪乳,可用 5% 葡萄糖溶解并稀释水溶性维生素。复合维生素制剂 (同时包含脂溶性和水溶性维生素),可用 5% 葡萄糖或脂肪乳溶解并稀释 (不同制剂的配制操作需参照说明书)。④将氨基酸先加入一次性肠外营养输液袋 (以下简称“三升袋”) 内,后将葡萄糖、0.9% 氯化钠、葡萄糖氯化钠等液体加入三升袋内混合。⑤将含钙盐的溶液加入三升袋内混合。⑥目视检查三升袋内有无浑浊、异物、变色以及沉淀生成。⑦完成上述操作后,将脂肪乳剂加入三升袋中。⑧应一次性不间断地完成配制操作,并不断轻摇三升袋,使其混合均匀。配制完毕后,尽可能排净袋中空气,悬挂以观察是否出现开裂、渗漏、沉淀、异物、变色等异常情况。⑨推荐配制完成的营养液配方用标签表明,包括总容量、成分、建议输注时间和有效期等。

(2) 配制过程中不得将电解质、微量元素直接加入脂肪乳剂内。磷制剂和钙制剂未经充分稀释不能直接混合。

(3) 丙氨酰谷氨酰胺注射液不得作为肠外营养液中唯一的氨基酸来源,应与复方氨基酸注射液合用。鱼油脂肪乳注射液不得作为肠外营养液中唯一的脂肪乳来源,应与脂肪乳注射液合用。如处方没有脂肪乳,为保证稳定性,不应加入脂溶性维生素。

(4) 不推荐在肠外营养液中加入其组成成分之外的其他药品。

对于 TNA 而言,药师的职责包括正确地审核、调配、标识、配制、质量控制、贮藏、分发及监护^[30]。TNA 成分复杂,被认为是中等风险的无菌操作,通常采用重力法或自动化配制设备(automated compounding device, ACD)进行配制。TNA 的配制必须严格遵循无菌操作,以保证其理化稳定性及微生物检查符合标准。各医疗机构应制定适合自身条件的 TNA 配制规范。

为减少无机磷酸盐(如复合磷酸氢钾注射液)与钙盐(如葡萄糖酸钙和氯化钙)形成沉淀的可能,应在配制之初加入磷酸盐,最后在加入脂肪乳剂前加入钙盐^[31]。磷制剂和钙制剂未经充分稀释不能直接混合。有条件的尽量选择有机磷酸盐制剂。

脂肪乳具有遮蔽作用,因此应在加入脂肪乳之前对三升袋进行可见异物目视检查。阳离子容易影响脂肪乳的稳定性,应避免将电解质、微量元素直接加入脂肪乳剂中。将各组分液体加入至三升袋时,优先加入氨基酸。因为葡萄糖等酸性药品会降低 pH 值和脂肪乳滴的 Zeta 电位,从而破坏脂肪乳稳定性。氨基酸作为两性分子,具有缓冲作用,应先加入^[32]。

TNA 成分复杂,不推荐加入肠外营养液成分(见分类与基本概念部分)之外的任何药品,以免生成沉淀或破坏稳定性。

2.3.2 自动配液设备配制

(1) 以重力法为基础,设定适合的 ACD 限量范围^[33]。(2) 在装配和更换药品时推荐使用条码技术验证药品,且需独立的双人核对^[33]。(3) 导管应标记并可追溯^[33]。(4) 如果所需组分剂量小于 ACD 的精度、组分与 ACD 存在不相容(如胰岛素与导管)、组分与组分之间存在相互作用且无法间隔,以及 ACD 没有足够的接口,则这些组分不可通过 ACD 配制^[33]。(5) 严格遵守 ACD 厂家的操作说明书^[33]。(6) 医院信息系统应直接与 ACD 相连,不得人工转录医嘱;如无法直接相连,须使用固定格式的医嘱模板^[34-35]。

ACD 通常可按照设定的顺序,将各组分药液从不同的包装中定量抽取到一个输液袋,精确地完成肠外营养的自动化配制。根据美国肠外肠内营养协会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, A. S. P. E. N.) 2014 年对会员的一项问卷调查,71% 的参与者所在医院使用 ACD^[36]。

我国因缺乏大容量包装的肠外营养药品,以及配套导管收费比较高问题,导致 ACD 的应用受到限制。虽然在 20 世纪 90 年代北京协和医院、北京医院等单位使用过当年进口的自动配制,但目前国内很少单位

在实施新标准的 ACD。

2.3.3 多腔袋的配制

(1) 须严格遵照产品说明书进行包装拆除、溶液混合、储存、输注等操作。混合或添加药品时,需将袋子轻轻翻转 3 次,使溶液充分混合。(2) 如需添加其他药品,需确保其相容性和稳定性,不推荐在 MCB 中加入肠外营养液组成成分之外的其他药品。(3) 添加药品时,遵从无菌操作技术。有些 MCB 需将袋内液体混合均匀后再加入其他药品;而有些则需先将葡萄糖和氨基酸混合后添加其他药品,最后再与脂肪乳混合。(4) 添加少量药品可在病区完成,如添加大容量药品或同时添加多种药品时,应参照人工配制顺序,推荐在配液中心层流洁净工作台操作。可在袋外预混后通过一次性输液连接管加入 MCB。若添加药品过多,MCB 难以满足患者需求时,需考虑配制 TNA (三升袋)。(5) 添加药品时将针头自加药口正中缓慢插入,尽可能减少对 MCB 加药口处的穿刺操作,以免漏液,配制好的 MCB 应在室温下 24 h 内完成输注。(6) 加药量需按各厂家说明书推荐加药剂量和浓度来操作。

工业化生产多腔袋是患者更加经济与安全的选择^[21],市售标准配方的工业化预混式产品适用于病情平稳的患者^[37],但 MCB 微量营养素不够全面、宏量营养素配比单一,使用时需要额外添加不同的营养成分以满足临床治疗需求。

TNA 配制前需经药师审核;MCB 的包装分为内袋和外袋,之间放置氧吸收剂,如发现外袋破损不得使用;内袋由可剥离封条分隔成独立的腔室,进行配制前应按说明书操作,通过挤压使封条打开,将袋子翻转 3 次使袋内液体充分混合。该操作必须在平整、洁净的平面上进行。

添加其他药品时不得超出肠外营养液组成成分(见分类与基本概念)范围。如果 MCB 的加药口在葡萄糖腔室内,可将药品加入葡萄糖腔室,也可在葡萄糖和氨基酸混合好后加入,最后同脂肪乳混合;对于不具备上述条件的 MCB 可以先将各容器内液体混合完全后再加入各类添加剂。每次加药后即刻翻转袋子 3 次避免组分局部高浓度持续时间过长。若添加药品过多容量过大,MCB 难以满足患者需求时,需考虑配制 TNA。

3 TNA 的稳定性与相容性

3.1 TNA 中脂肪乳的稳定性

(1) TNA 中一价阳离子(Na^+ 、 K^+)浓度应小于

150 mmol/L; 二价阳离子 (Ca^{2+} 、 Mg^{2+}) 浓度应小于 10 mmol/L; 未经稀释的浓电解质溶液不应与脂肪乳直接接触。(2) 推荐采用粒径大于 5 μm 的百分比 (percent of fat > 5 μm , PFAT5) 作为 TNA 中脂肪乳稳定性指标; PFAT5 应小于 0.05%。

脂肪乳剂属热力学不稳定的非均相分散体系。中国药典 2015 版 (以下简称药典) 规定静脉用乳剂 90% 的乳滴粒径应在 1 μm 以下, 不得有大于 5 μm 的乳滴; USP 第 729 章^[38] 规定: 脂肪乳的平均粒径 (mean droplet size, MDS) 应小于 0.5 μm , PFAT5 应小于 0.05%。PFAT5 如大于 0.4% 则会导致脂肪乳分离或破乳, 在 TNA 液面附近形成黄棕色油滴^[31], 输注可危及患者生命。

影响 TNA 中脂肪乳稳定性的主要因素是阳离子, 因此药师在审核处方时要格外注意阳离子浓度, 有关阳离子浓度的研究受厂家不同、检测方法不同的限制, 长久以来没有统一的结论。通常认为: 一价阳离子应小于 150 mmol/L, 二价阳离子应小于 10 mmol/L^[39-40]。

对于脂肪乳的稳定性, 未来尚需更多研究。目前认为相对于目视检查、MDS、Zeta 电位等指标, PFAT5 可有效用于脂肪乳稳定性测定。当 TNA 中一价阳离子为 305 mmol/L, 并且二价阳离子为 15.8 mmol/L 时, 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置第 5 天出现分层, 而其 MDS 均小于 0.5 μm ^[41]; 另有研究当 PFAT5 普遍高于 0.05% 时 MDS 仍小于 0.5 μm ^[42], 可见 MDS 与脂肪乳稳定性缺乏相关性证据^[43]。通常脂肪乳的 Zeta 电位介于 -50 ~ -30 mV^[44]。有研究表明 TNA 分层后其 Zeta 电位竟与未配制的脂肪乳注射液相近, 因而测定 Zeta 电位也无法有效评估 TNA 稳定性^[43]。也有研究使用临界聚集数 (critical aggregation number, CAN) 预测阳离子对脂肪乳稳定性的影响^[45], 其优点是综合一价、二价、三价阳离子对脂肪乳的影响, 缺点是无法预测除阳离子之外的影响因素^[46-47]。早期研究认为 CAN > 130 mmol/L 即会导致 TNA 失稳定^[47], 而近期研究表明 CAN 高达 2 947 mmol/L 的 TNA 仍然是稳定的^[48], 所以至今 TNA 的 CAN 值尚未统一。

稳定的脂肪乳注射液 pH 值介于 6~9, 葡萄糖注射液 (pH 3.2~6.5) 会影响稳定^[49]。pH 低于 5.0 时, 脂肪乳不稳定^[50]。氨基酸注射液可缓冲 TNA 的 pH^[51]。TNA 中加入多种微量元素一般不会导致脂肪乳稳定性发生变化^[52]。有研究显示 TNA 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存 14 d 后, 再于 22~25 $^{\circ}\text{C}$ 保存 4 d, 其脂肪乳稳定^[53]; 使用乙烯-醋酸乙烯酯共聚物 (ethylene-vinyl acetate,

EVA) 材质的输液袋 4 $^{\circ}\text{C}$ 储存 1 个月仍稳定^[52]。也有类似研究表明, TNA 冷藏储存 28 d 后, 再于室温储存 2 d, 其脂肪乳亦稳定^[54]。

3.2 TNA 中氨基酸的稳定性

(1) 通常认为氨基酸在 TNA 中自身稳定, 且有助于维持 TNA 的稳定。(2) 精氨酸与蛋氨酸的稳定性受温度与光照影响比较明显。

氨基酸是 TNA 中不可缺少的一部分, 有研究表明氨基酸浓度为 2.5%~8.5%^[42]、1.94%~4.1%^[55] 时可维持 TNA 中的脂肪乳的稳定。不同类型的氨基酸注射液对 TNA 稳定性的影响没有显著差别^[56]。各类氨基酸自身在 TNA 中比较稳定, 17 种氨基酸配制后的浓度和在 4 $^{\circ}\text{C}$ 或室温保存 24 h 后的浓度没有差异^[57], TNA 中的各种氨基酸在冷藏以及避光的条件下储存 30 d 浓度不发生变化, 只有精氨酸与蛋氨酸在室温以及光照的条件下浓度有所降低^[58], TNA 中氨基酸总体趋于稳定。

3.3 TNA 中维生素的稳定性

(1) TNA 中添加了维生素后, 应在 24 h 内输注完毕。(2) 如 24 h 内不能完成输注, 则维生素应在输注前再行添加。(3) 含维生素的 TNA 应避免阳光直射。(4) 需按药品说明书要求储存及添加维生素制剂。

TNA 中的维生素 B₁ 在荧光灯或间接阳光照射的情况下, 室温放置 8 h 内稳定; 如阳光直射则丢失约 26%^[59], 其在酸性环境中稳定, 氨基酸注射液中的重亚硫酸盐可破坏维生素 B₁ 的稳定性^[60]。当重亚硫酸盐存在时, 25 $^{\circ}\text{C}$ 放置 12 h 维生素 B₁ 丢失约 25%, 24 h 丢失约 50%^[61]。

TNA 中的维生素 B₆ 在荧光灯或间接阳光照射的情况下, 室温放置 8 h 内稳定; 如阳光直射则丢失约 86%^[59]。24 h 内聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 材质对维生素 B₆ 吸收不明显^[62]。叶酸与烟酰胺在荧光灯间接照射以及阳光直射时, 室温放置 8 h 内稳定^[59]。重亚硫酸盐对叶酸、维生素 B₂ 和维生素 C 没有影响^[63], 但 pH < 5 会导致叶酸丢失^[64]。阳光直射 24 h 后 TNA 中的维生素 C 丢失 43%~51%^[65]。维生素 B₁、B₂、B₆ 和烟酰胺在 TNA 中 48 h 稳定, 且未受到电解质与微量元素的影响^[66]。维生素 B₁、B₂ 和 B₆, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 和 25 $^{\circ}\text{C}$ 储存 72 h 内稳定, 且避光无关; 维生素 C 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 储存 72 h 稳定, 但在 25 $^{\circ}\text{C}$ 无论是否避光均丢失 12%~14%^[67]。此外, 维生素 C 氧化后降解产物为草酸, 而草酸会与钙形成草酸钙沉淀^[68]。

维生素 A 易受重亚硫酸盐影响, 当后者浓度为

3 mEq/L时,维生素A丢失约50%^[63]。阳光直射3 h维生素A丢失约50%,与是否存在脂肪乳差异不明显;但维生素E仍稳定^[69]。TNA中的维生素E常温下24 h稳定^[70]。有报道因PVC材质的输液袋对维生素A吸附,从而进一步导致患者罹患夜盲症的病例^[71]。

综上,推荐加入维生素的肠外营养液应于24 h内输注,如配制当日不输注,则在输注前添加。

3.4 TNA中微量元素的稳定性

(1) TNA中添加微量元素后,应在24 h内输注。
(2) 如配制24 h内不输注,则微量元素应在输注前再行添加。
(3) 需按药品说明书要求储存及添加微量元素。

研究表明TNA中的硒在常温下24 h稳定^[72],冷藏下10周稳定^[70]。TNA在4℃储存6个月,其铜、锌浓度未发生变化^[73]。也有研究显示TNA在20℃储存36 h后,锌丢失约13%、铜丢失约9%、锰丢失约7%,而硒则没有丢失^[74]。鉴于目前的研究,可以表明硒在TNA中稳定。

3.5 磷酸钙沉淀

(1) 推荐优先使用甘油磷酸钠和葡萄糖酸钙作为磷与钙的来源。
(2) 如使用无机磷酸盐(如复合磷酸氢钾注射液),推荐使用钙磷相容曲线判断是否可能生成沉淀。
(3) 计算钙盐和无机磷酸盐的浓度应按照两者混合时浓度计算而不能按照最终浓度计算。
(4) 如需使用无机磷酸盐,但无法保证钙磷相容性时(没有相关的钙磷相容性曲线或其他证据),建议单独输注磷酸盐。

1994年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)就TNA的磷酸钙沉淀致死事件发布警告^[10]。研究发现,当TNA中出现大于5~7 μm的沉淀时,由肺毛细血管栓塞引起呼吸衰竭^[75]会危及患者生命^[31]。输注了含磷酸钙沉淀TNA的猪4 h内死亡,该实验钙最终浓度为5 mmol/L,无机磷酸盐为15 mmol/L;而两者混合时的浓度则分别为7.65和23 mmol/L^[8]。因此,计算钙盐和无机磷酸盐的浓度应按照两者混合时的浓度进行。

磷酸钙沉淀与两者浓度、溶液pH、氨基酸中的磷酸盐含量、氨基酸浓度、钙和磷添加剂的形式、混合顺序、温度、配液者的操作等多种因素相关,应严格遵循TNA配制顺序。此外氯化钙比葡萄糖酸钙更容易形成磷酸钙沉淀,因此推荐优先使用葡萄糖酸钙^[9]。国内市售的磷酸盐制剂有两种:复合磷酸氢钾注射液和甘油磷酸钠注射液,前者为无机磷酸盐,

后者为有机磷酸盐。由于有机磷酸盐不会解离出磷酸根,因此不会产生磷酸钙沉淀^[76]。TNA中甘油磷酸钠以及钙浓度分别为11.34和4.91 mmol/L^[77]、11和23.25 mmol/L^[78]、50和25 mmol/L^[79],不同环境放置数日均未出现显微镜下沉淀。因此推荐选择甘油磷酸钠作为磷酸盐来源,如需使用无机磷酸盐,又无法保证钙磷相容性(没有相关的钙磷相容性曲线或其他证据)时,建议单独输注磷酸盐。

推荐使用钙磷相容性曲线对两者的浓度进行审核,氨基酸能与钙、磷形成可溶性复合物,减少游离的钙、磷离子,一定浓度的氨基酸具有减少磷酸钙沉淀的作用,该曲线与氨基酸注射液的品种和浓度有很大关系^[80-81]。但也有研究指出钙磷乘积高达574 mmol²/L²的TNA在21℃放置24 h,未检测到大于1 μm的微粒^[48]。此外,由于儿科TNA中钙盐和无机磷酸盐的浓度高于成人处方,加之儿科患者毛细血管直径更细,药师对此类处方更应关注。

3.6 其他沉淀

(1) 不推荐在TNA中额外补充维生素C注射液,以免生成草酸钙沉淀。
(2) 使用碳酸氢盐时需警惕碳酸钙沉淀的生成。

维生素C的化学性质不稳定,易降解为草酸,并与钙离子形成草酸钙沉淀,配制时维生素C不可与钙盐直接接触。不推荐将额外(多种维生素制剂之外)的维生素C注射液加入TNA中,如需要应使用其他途径补充^[31]。此外当使用碳酸氢盐制剂时不可与钙盐直接接触,且应警惕碳酸钙沉淀生成^[31]。

4 TNA应用注意事项

4.1 避光输注的要求

(1) 不推荐在TNA输注过程中使用避光输液袋和装置。
(2) 应避免阳光对肠外营养液的直接照射。

研究显示通过玻璃射入室内的阳光不会影响TNA中脂肪乳剂的稳定性^[82]。一项RCT研究显示极低体质量新生儿是否避光输注TNA,在肺支气管发育不良或死亡率上没有显著差异^[83]。也有其他研究得出相似的结论,新生儿是否避光输注TNA,其临床表现没有显著差异^[84]。虽然体外的维生素研究提示有光照影响^[59,65,67,69](详见维生素稳定性部分),但临床研究未见显著差别。考虑到临床采取避光措施不易操作,同时药典指出:避光系指避免阳光直射^[85],且TNA输注时间通常在24 h内。因此,不推荐TNA在临床输注过

程中使用避光输液袋, 建议避免阳光直射。

4.2 普通胰岛素

(1) 不推荐血糖正常患者因输注 TNA 而常规补充胰岛素。(2) 不推荐在 TNA 中加入胰岛素, 推荐使用胰岛素泵单独输注。(3) 如需在 TNA 中加入胰岛素, 以 1 g 葡萄糖: 0.1 U 胰岛素的起始比例加入。(4) 推荐使用非 PVC 材质(如乙烯-醋酸乙烯共聚物)的三升袋。

住院患者营养支持血糖控制目标为 7.8~10 mmol/L^[86], 因此血糖正常患者不需常规补充胰岛素。胰岛素可被玻璃、PVC 和滤器吸附^[87], 玻璃和塑料材质的输液容器对胰岛素的吸附具有饱和性, 模拟自然滴注接近尾声时, 吸附于容器内壁的胰岛素游离而导致浓度突然增大, 约为初始浓度的 6.5 倍^[88]。

胰岛素加入 TNA 不利于血糖控制, 研究表明 TNA 中添加胰岛素与单独输注胰岛素或使用长效胰岛素相比更易引起低血糖事件 ($P < 0.001$)^[89]。通过皮下途径补充胰岛素时, 当 TNA 停止输注后, 容易导致低血糖; 另一方面, 如果 TNA 含有较高浓度胰岛素, 结束输注时还会造成高血糖^[90]。因此, 建议单独静脉泵入胰岛素控制血糖。

如需在 TNA 中加入胰岛素, 可按照 1 g 葡萄糖加 0.1 U 胰岛素的起始比例加入肠外营养液中并混合均匀^[89]。此外, 只有静脉用胰岛素注射液才能加入肠外营养液中, 而禁止加入预混胰岛素与长效胰岛素。

PVC 材质输液袋除了对胰岛素等药物吸附外, 还会析出邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯 [bis(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP]^[91], 推荐使用 EVA 材质的输液袋。

4.3 终端滤器

(1) 推荐不含脂肪乳的 TNA 使用 0.2 μm 终端滤器。(2) 推荐含脂肪乳的 TNA 使用 1.2~5 μm 终端滤器。

如果不溶性微粒大于 5~20 μm 会堵塞肺毛细血管, 导致肺栓塞^[75]。目视仅能识别直径大于 50 μm 的微粒。加入脂肪乳后, 因遮蔽作用无法观察到沉淀。因而, 推荐输注不含脂肪乳的 TNA 使用 0.2 μm 终端滤器; 含脂肪乳的 TNA 使用 1.2~5 μm 终端滤器^[27]。国内含脂肪乳的 TNA 使用 1.2 μm 孔径的终端滤器。

北京协和医院基本外科蒋朱明等^[92]在 1985 年《中华外科杂志》发表的“终端过滤器用于长时间胃肠外营养的价值”一文中就指出终端滤器是为了除去细菌和不溶性微粒。

另外, 终端滤器还可用于仿制药和原研药的一致性评价。通过收集肠外营养液中的微粒, 经扫描电镜可半定量微粒数, 比较不同配制条件和不同药品的微粒数量。

4.4 渗透压摩尔浓度

(1) 推荐渗透压摩尔浓度 ≤ 900 mOsm/L 的 TNA 可通过外周静脉输注。(2) 推荐使用冰点渗透压仪测定 TNA 的渗透压摩尔浓度, 或使用下列公式估算: [葡萄糖 (g) × 5 + 氨基酸 (g) × 10 + 20% 脂肪乳 (g) × (1.3~1.5) + 电解质 (mmol)] / 总体积 (L)。

人体血液的渗透压摩尔浓度为 285~310 mOsm/kg, 当输液的渗透压摩尔浓度偏低时, 水分子进入红细胞内, 严重时导致细胞膜破裂发生溶血, 造成肾功能损伤; 若输液的渗透压摩尔浓度偏高, 细胞内失去水分子发生细胞皱缩, 外周输注时最常见的并发症是血栓性静脉炎, 主要与 TNA 渗透压摩尔浓度过高和输注速度过快相关。因而推荐渗透压摩尔浓度 ≤ 900 mOsm/L 的 TNA 可通过外周静脉输注^[49], 而 > 900 mOsm/L 则应通过中心静脉输注。有研究表明外周输注速度 < 100 mOsm/h 时, 可有效改善外周静脉耐受度^[92]。

TNA 的渗透压摩尔浓度可使用冰点渗透压仪测定(药典通则 0632), 也可通过计算得出。计算方式为: 将 TNA 处方中所有毫渗克分子累加, 再除以总体积。由于 TNA 中含有多种组分, 也可使用简便公式估算 TNA 渗透压摩尔浓度。即 [葡萄糖 (g) × 5 + 氨基酸 (g) × 10 + 20% 脂肪乳 (g) × (1.3~1.5) + 电解质 (mmol)] / 总体积 (L)^[93]。虽然简便估算存在一定差异, 但几乎不会影响静脉途径选择的判断。此外, 如 TNA 由无菌注射用水等低渗溶液配制而成, 则应警惕低渗情况。

4.5 TNA 的保存时间

(1) 添加了维生素与微量元素的 TNA 应在 24 h 内输注完毕。(2) 不含维生素与微量元素的 TNA 在室温下可保存 30 h, 2~8 °C 下可保存 7 d。

影响 TNA 保存期限的两个重要因素是肠外营养液的化学稳定性以及无菌状态。化学稳定性通常要求药品的含量与标示量差异在 ≤ 10% 的范围内^[94]。尽管实践中很少有针对肠外营养液进行的特异的无菌测试, 但通常可以参考 USP 相关推荐, 即: 室温下 ≤ 30 h, 2~8 °C 下 ≤ 7 d。使用前应再次对 TNA 进行目视检查。

5 其他异物污染

(1) 推荐制定质量控制和质量保证相关制度流

程。(2) 推荐选择塑料安瓿包装的肠外营养制剂以减少铝污染。(3) 推荐选择 EVA 材质的输液袋, 避免 PVC 材质析出 DEHP。(4) 推荐选择易折安瓿和侧孔针头以减少玻璃碎屑和胶塞落屑。

TNA 配制过程中产生的污染主要来源有: 环境中尘埃、纤维、浮游菌与热原; 操作过程中产生的玻璃屑、橡胶微粒、消毒剂残留; 配制用输液器具带入的颗粒; 药物配制过程中产生的不溶性微粒与大直径脂肪微粒等。

肠外营养液的铝污染主要来源于玻璃安瓿包装, 在高温灭菌时铝从玻璃中析出, 并且通常 TNA 中的铝含量高于 $25 \mu\text{g/L}$ ^[95-96], 配制操作、容器和给药装置会使铝浓度升高 40%^[97], 长期铝暴露可导致人体脏器官受损。FDA 制定铝限量标准为每日 $5 \mu\text{g/kg}$, A. S. P. E. N 认为每日摄入 $15 \sim 30 \mu\text{g/kg}$ 是不安全的, 当超过 $60 \mu\text{g/kg}$ 则具有毒性^[98]。一项长达 15 年随访的研究表明, 新生儿输注铝污染的 TNA, 在青春期时其腰椎和髌部骨量减少, 并存在骨质疏松和骨折的潜在风险^[99]。葡萄糖酸钙使用聚乙烯包装与玻璃安瓿包装相比铝浓度减少 96%^[96]。因此, 推荐使用聚乙烯包装的肠外营养制剂以减少铝污染。

DEHP 也会污染 TNA。研究发现 PVC 材质输液袋会析出增塑剂 DEHP 到 TNA 中, 并且在输注的患者血液中检测到了 DEHP^[100]。

此外, 尽量选取易折断安瓿可以避免因砂轮划痕产生的玻璃微粒; 选用侧孔针头, 采取 45° 的穿刺角度可以有效减少胶塞穿刺产生的微粒; 避免一次性注射器多次使用或多次穿刺。

6 质量控制与质量保证

6.1 质量控制

(1) 推荐开展对 TNA 成品的质量检测工作。(2) 推荐至少进行 TNA 成品检查与目视检查。(3) 推荐对于发生不良反应或出现不耐受等情况的 TNA, 进行相关的质量检测。

应结合各医疗机构情况开展对 TNA 配制后的成品质量检测工作。USP 第 797 章中要求对配制后的 TNA 进行常规目视检查, 确保稳定均匀、剂量准确; 开展相关的质量检测有助于持续提高 TNA 质量安全, 对于患者输注后发生不良反应以及不耐受的 TNA 应进行相关的质量检测。

成品检查: 按照标签信息核对药品名称、规格、

剂量, 确认 TNA 颜色均一、无可视颗粒, 乳剂无破乳分层现象, 确认 TNA 密封无漏液。

目视检查: 参照可见异物检查法 (药典通则 0904), 在规定条件下目视可以观测到直径大于 $50 \mu\text{m}$ 不溶性微粒^[85]。TNA 在加入脂肪乳前, 需进行目视检查, 不得有可见异物, 观察时间应长于 20 s。

粒径分布: 光散射法测定粒径分布 (药典通则 0982), 测定前应使 TNA 分散体系成稳定状态, 保证供试品能够均匀稳定地通过检测窗口, 药典注射用乳剂质量要求为 $1 \mu\text{m}$ 以下的粒子数不得少于总粒子数的 90%, 不得有大于 $5 \mu\text{m}$ 的粒子^[85]。

不溶性微粒: 参照不溶性微粒检查法 (药典通则 0903), 包括光阻法和显微计数法。光阻法测定结果通常 100 ml 以上的注射液, 每 1 毫升中含 $10 \mu\text{m}$ 及 $10 \mu\text{m}$ 以上的微粒数不得超过 25 粒, 含 $25 \mu\text{m}$ 及以上的微粒数不得超过 2 粒^[85]。

无菌检查: 检查全过程严格执行无菌操作, 选取硫乙醇酸盐流体与胰酪大豆胨液体作为培养基, 取样量为单批次的 2% 或 10 个 (取较少的), 单一样本接入培养基的最少量为 10% 但不少于 20 ml (药典通则 1101)^[85]。

热原检查: 本法系将一定剂量的供试品, 静脉注入家兔体内, 在规定时间内, 观察家兔体温升高的情况, 以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定 (药典通则 1142)^[85]。

细菌内毒素检查: 利用鲎试剂来监测或量化革兰阴性菌产生的细菌内毒素 (药典通则 1143)^[85]。

重力分析法: ACD 通常采用基于重量的方法混合肠外营养制剂。ACD 在 TNA 混合后, 会对组分或最终混合物称重以判断是否超出限度。因此, 对于使用自动配制设备的情况或安全范围较窄的药物 (如氯化钾和磷酸盐等), 推荐使用重力法进行质量控制^[101], 保证加药过程正确无误。

6.2 质量保证

(1) 推荐制定有效的 TNA 处方审核、配制、无菌操作、成品检查、配制环境监测等制度和流程, 并严格遵照。(2) 推荐定期对操作人员进行培训、继续教育与考核, 确保操作人员能够胜任 TNA 配制的相关工作。(3) 推荐开展用药监护、用药教育、不良反应报告等临床药学实践工作。(4) 推荐运用质量管理方法对 TNA 配制工作进行持续改进。

质量保证指为满足质量要求, 而在质量体系中实施并根据需要进行证实的全部有计划和有系统的活

动。与质量控制不同的是,质量保证主要依靠制度与流程确保 TNA 配制得以正常运行,而质量控制则是通过检测手段证实 TNA 成品符合要求。因此,推荐制定有效的质量保证流程,严格遵照执行并持续改进。

参与制定本共识的专家组名单 (按贡献排序)

梅丹 (北京协和医院药剂科)
 张建中 (复旦大学附属中山医院药剂科)
 翟所迪 (北京大学第三医院药剂科)
 包健安 (苏州大学附属第一医院药剂科)
 董梅 (哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药剂科)
 陈伟 (北京协和医院肠外肠内营养科)
 葛卫红 (南京大学医学院附属鼓楼医院药剂科)
 管凌燕 (中国医科大学附属盛京医院药理学部)
 康维明 (北京协和医院基本外科)
 卢晓阳 (浙江大学附属第一医院药理学部)
 吕永宁 (武汉协和医院药剂科)
 邱峰 (重庆医科大学附属第一医院药理学部)
 王长连 (福建医科大学附属第一医院药剂科)
 徐珽 (四川大学华西医院药理学部)
 杨婉花 (上海瑞金医院药剂科)
 陈莲珍 (中国医学科学院肿瘤医院药剂科)
 于健春 (北京协和医院基本外科)
 于倩 (吉林大学第三医院药剂科)
 曾英彤 (广东省人民医院药理学部)
 张相林 (中日友好医院药理学部)
 张琰 (空军军医大学第二附属医院药剂科)
 叶欣 (北京协和医院基本外科)
 赵彬 (北京协和医院药剂科)
 老东辉 (复旦大学附属中山医院药剂科)
 商永光 (中日友好医院药理学部)
 孙文彦 (北京协和医院肠外肠内营养科)
 蒋朱明 (北京协和医院基本外科)

执笔人

赵彬 (北京协和医院药剂科)
 老东辉 (复旦大学附属中山医院药剂科)
 商永光 (中日友好医院药理学部)

参 考 文 献

[1] 蒋朱明,于康,蔡威. 临床肠外与肠内营养 [M]. 2 版. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 333-347.

- [2] 蒋朱明,王秀荣,曹金铎,等. 双腔袋 (PN-Twin) 配制营养液与洁净台内人工配制营养液、电脑配制营养液效率的对比研究 [J]. 中华临床营养杂志, 2002, 10: 83-85.
- [3] 孙文彦,王秀荣,蒋朱明,等. 两种不同配液环境对配液质量影响 [J]. 中华临床营养杂志, 2001, 9: 103-104.
- [4] 蒋朱明,杨剑,许静涌,等. 列入临床诊疗指南和国家卫生和计划生育委员会行业标准的营养风险筛查 2002 工具实用表格及注意事项 [J]. 中华临床营养杂志, 2017, 5: 263-267.
- [5] Institute for Safe Medication Practices. ISMP List of High-Alert Medications in Long-Term Care (LTC) Settings [EB/OL]. 2017-05-21. <http://www.ismp.org>.
- [6] Institute for Safe Medication Practices. ISMP List of High-Alert Medications in Acute Care Settings [EB/OL]. 2017-05-21. <http://www.ismp.org/Tools/institutionalhighAlert.asp>.
- [7] Shay DK, Fann LM, Jarvis WR. Respiratory distress and sudden death associated with receipt of a peripheral parenteral nutrition admixture [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1997, 18: 814-817.
- [8] Hill SE, Heldman LS, Goo ED, et al. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1996, 20: 81-87.
- [9] Mckinnon BT. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition [J]. Nutr Clin Pract, 1996, 11: 59-65.
- [10] Lumpkin MM. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition [J]. Am J Hosp Pharm, 1994, 51: 1427-1428.
- [11] Grissinger M. Another tragic parenteral nutrition compounding error [J]. P T, 2014, 39: 810-822.
- [12] Gupta N, Hocevar SN, Moulton-Meissner HA, et al. Outbreak of *serratia marcescens* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition prepared by a compounding pharmacy [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59: 1-8.
- [13] 全国科学技术名词审定委员会. 肠外与肠内营养学名词 [EB/OL]. 2017-05-21. http://www.cnctst.cn/sdgb/sdygb/201705/t20170508_371983.html.
- [14] Campos AC, Paluzzi M, Meguid MM. Clinical use of total nutritional admixtures [J]. Nutrition, 1990, 6: 347-356.
- [15] Durand-Zaleski I, Delaunay L, Langeron O, et al. Infection risk and cost-effectiveness of commercial bags or glass bottles for total parenteral nutrition [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 1997, 18: 183-188.
- [16] Pichard C, Schwarz G, Frei A, et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study [J]. Clin Nutr, 2000, 19: 245-251.
- [17] Menne R, Adolph M, Brock E, et al. Cost analysis of parenteral nutrition regimens in the intensive care unit: three-com-

- partment bag system vs multibottle system [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2008, 32: 606-612.
- [18] Turpin RS, Canada T, Liu FX, et al. Nutrition therapy cost analysis in the US: pre-mixed multi-chamber bag vs compounded parenteral nutrition [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2011, 9: 281-292.
- [19] Berlana D, Sabin P, Gimeno-Ballester V, et al. Cost analysis of adult parenteral nutrition systems; three-compartment bag versus customized [J]. *Nutr Hosp*, 2013, 28: 2135-2141.
- [20] Doublet J, Vialat R, Nicaise C, et al. Achieving parenteral nutrition goals in the critically ill newborns; standardized better than individualized formulations? [J]. *Minerva Pediatr*, 2013, 65: 497-504.
- [21] Alfonso JE, Berlana D, Ukleja A, et al. Clinical, ergonomic, and economic outcomes with multichamber bags compared with (hHospital) pharmacy compounded bags and multibottle systems: a systematic literature review [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41: 1162-1177.
- [22] Berlana D, Barraquer A, Sabin P, et al. Impact of parenteral nutrition standardization on costs and quality in adult patients [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 30: 351-358.
- [23] Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, et al. Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation [J]. *J Paediatr Child Health*, 2003, 39: 613-617.
- [24] Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing enterocolitis, sepsis or mortality [J]. *J Perinatol*, 2013, 33: 851-857.
- [25] Ferrie S, Carey S, Ryan R, et al. Parenteral nutrition with standard solutions; not the best solution for everyone? A retrospective audit of 300 patients [J]. *J Infus Nurs*, 2014, 37: 424-431.
- [26] Smolkin T, Diab G, Shohat I, et al. Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants; a comparative study [J]. *Neonatology*, 2010, 98: 170-178.
- [27] 卫生部. 静脉用药集中调配质量管理规范 [EB/OL]. 2017-05-21. <http://www.moh.gov.cn/mohbgt/s10787/201004/46963.shtml>.
- [28] American Society of Health System Pharmacists. ASHP guidelines on compounding sterile preparations [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2014, 71: 145-166.
- [29] Hung JC. USP general chapter pharmaceutical compounding-sterile preparations [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45: 20N, 28N.
- [30] Tucker A, Ybarra J, Bingham A, et al. American society for parenteral and enteral nutrition (A. S. P. E. N.) standards of practice for nutrition support pharmacists [J]. *Nutr Clin Pract*, 2015, 30: 139-146.
- [31] National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1998, 22: 49-66.
- [32] Takamura A, Ishii F, Noro S, et al. Study of intravenous hyperalimentation; effect of selected amino acids on the stability of intravenous fat emulsions [J]. *J Pharm Sci*, 1984, 73: 91-94.
- [33] Institute for Safe Medication Practices. ISMP guidelines for safe preparation of compounded sterile preparations [EB/OL]. 2017-05-21. <http://www.ismp.org/Tools/guidelines/IVSummit/IVCGuidelines.pdf>.
- [34] Ayers P, Adams S, Boullata J, et al. A. S. P. E. N. parenteral nutrition safety consensus recommendations; translation into practice [J]. *Nutr Clin Pract*, 2014, 29: 277-282.
- [35] Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and severity of harm of medication errors related to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital [J]. *Pharmacotherapy*, 2009, 29: 966-974.
- [36] Vanek VW, Ayers P, Charney P, et al. Follow-up survey on functionality of nutrition documentation and ordering nutrition therapy in currently available electronic health record systems [J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31: 401-415.
- [37] Beattie C, Allard J, Raman M. Comparison between premixed and compounded parenteral nutrition solutions in hospitalized patients requiring parenteral nutrition [J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31: 229-234.
- [38] United States Pharmacopeia. Globule size distribution in lipid emulsions [M]. Rockville, MD: United States Pharmacopeia (USP38), 2015: 567-610.
- [39] Driscoll DF, Bhargava HN, Li L, et al. Physicochemical stability of total nutrient admixtures [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52: 623-634.
- [40] Allen LV. Remington: the science and practice of pharmacy [M]. 22nd ed. Philadelphia: Pharmaceutical Press, 2014: 2267-2268.
- [41] Harrie KR, Jacob M, McCormick D, et al. Comparison of total nutrient admixture stability using two intravenous fat emulsions, soyacal and intralipid 20% [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1986, 10: 381-387.
- [42] Bullock L, Fitzgerald JF, Walter WV. Emulsion stability in total nutrient admixtures containing a pediatric amino acid formulation [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1992, 16: 64-68.
- [43] Klang MG. PFAT5 and the evolution of lipid admixture stability [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39: 67S-71S.
- [44] Komatsu H, Kitajima A, Okada S. Pharmaceutical characterization of commercially available intravenous fat emulsions; estimation of average particle size, size distribution and surface potential using photon correlation spectroscopy [J].

- Chem Pharm Bull (Tokyo), 1995, 43: 1412-1415.
- [45] Davis SS, Galloway M. Studies on fat emulsions in combined nutrition solutions [J]. *J Clin Hosp Pharm*, 1986, 11: 33-45.
- [46] Barnett MI. Physical stability of All in One admixtures: factors affecting fat droplets [J]. *Nutrition*, 1989, 5: 348-349.
- [47] Johnston IDA. *Advances in clinical nutrition* [M]. Netherlands: Springer, 1983: 213-239.
- [48] Watrobska-Swietlikowska D, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Luskiewicz K. Evaluation of physical stability of all in one parenteral admixtures for pediatric home care with high electrolytes concentrations [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 31: 236-243.
- [49] Boullata JL, Gilbert K, Sacks G, et al. A. S. P. E. N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38: 334-377.
- [50] Singleton WS, Gray MS, Brown ML, et al. Chromatographically Homogeneous Lecithin from Egg Phospholipids [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 1965, 42: 53-56.
- [51] Knutsen CV, Epps DR, McCormick DC, et al. Total nutrient admixture guidelines [J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1984, 18: 253-254.
- [52] Iliano L, Delanghe M, van den Baviere H, et al. Effect of electrolytes in the presence of some trace elements on the stability of all-in-one emulsion mixtures for total parenteral nutrition [J]. *J Clin Hosp Pharm*, 1984, 9: 87-93.
- [53] Parry VA, Harrie KR, McIntosh-Lowe NL. Effect of various nutrient ratios on the emulsion stability of total nutrient admixtures [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1986, 43: 3017-3022.
- [54] Deitel M, Friedman KL, Cunnane S, et al. Emulsion stability in a total nutrient admixture for total parenteral nutrition [J]. *J Am Coll Nutr*, 1992, 11: 5-10.
- [55] Gomis P, Sevilla E, Oliver MJ, et al. "All in one" parenteral nutrition: is it that safe? [J]. *Nutr Hosp*, 1994, 9: 316-323.
- [56] Barat AC, Harrie K, Jacob M, et al. Effect of amino acid solutions on total nutrient admixture stability [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1987, 11: 384-388.
- [57] 黄德骧, 吴海福, 吴肇汉, 等. 全营养混合液中氨基酸和维生素的稳定性 [J]. *中华外科杂志*, 1995, 33: 269-272.
- [58] Parr MD, Bertch KE, Rapp RP. Amino acid stability and microbial growth in total parenteral nutrient solutions [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1985, 42: 2688-2691.
- [59] Chen MF, Boyce HW JR, Triplett L. Stability of the B vitamins in mixed parenteral nutrition solution [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1983, 7: 462-464.
- [60] Scheiner JM, Araujo MM, Deritter E. Thiamine destruction by sodium bisulfite in infusion solutions [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1981, 38: 1911-1913.
- [61] Smith JL, Canham JE, Kirkland WD, et al. Effect of intralipid, amino acids, container, temperature, and duration of storage on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1988, 12: 478-483.
- [62] Moorhatch P, Chiou WL. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. I. Sorption studies on 17 drugs [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1974, 31: 72-78.
- [63] Smith JL, Canham JE, Wells PA. Effect of phototherapy light, sodium bisulfite, and pH on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1988, 12: 394-402.
- [64] Barker A, Hebron BS, Beck PR, et al. Folic acid and total parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1984, 8: 3-8.
- [65] Dahl GB, Svensson L, Kinnander NJ, et al. Stability of vitamins in soybean oil fat emulsion under conditions simulating intravenous feeding of neonates and children [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1994, 18: 234-239.
- [66] Uccello-Barretta G, Balzano F, Aiello F, et al. Stability of hydrophilic vitamins mixtures in the presence of electrolytes and trace elements for parenteral nutrition: a nuclear magnetic resonance spectroscopy investigation [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 7-10.
- [67] Ribeiro DO, Pinto DC, Lima LM, et al. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use [J]. *Nutr J*, 2011, 10: 47.
- [68] Das Gupta V. Stability of vitamins in total parenteral nutrient solutions [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1986, 43: 2132, 2138, 2143.
- [69] Kishi H, Yamaji A, Kataoka K, et al. Vitamin A and E requirements during total parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1981, 5: 420-423.
- [70] Mcgee CD, Mascarenhas MG, Ostro MJ, et al. Selenium and vitamin E stability in parenteral solutions [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1985, 9: 568-570.
- [71] Howard L, Chu R, Feman S, et al. Vitamin A deficiency from long-term parenteral nutrition [J]. *Ann Intern Med*, 1980, 93: 576-577.
- [72] Ganther HE, Kraus RJ. Chemical stability of selenious acid in total parenteral nutrition solutions containing ascorbic acid [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1989, 13: 185-188.
- [73] Nordfeld K, Rasmussen M, Jensen VG. Storage of mixtures for total parenteral nutrition—long-term stability of a total parenteral nutrition mixture [J]. *J Clin Hosp Pharm*, 1983, 8: 265-274.
- [74] Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, et al. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 2. Effect of storage duration and temperature [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1999, 23: 228-232.
- [75] Driscoll DF. Total nutrient admixtures: theory and practice [J]. *Nutr Clin Pract*, 1995, 10: 114-119.

- [76] Ronchera-Oms CL, Allwood MC, Hardy G. Organic phosphates in parenteral nutrition: pouring fresh water into an old bucket [J]. *Nutrition*, 1996, 12: 388-389.
- [77] Ronchera-Oms CL, Jimenez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates [J]. *Clin Nutr*, 1995, 14: 373-380.
- [78] Ribeiro Dde O, Lobo BW, Volpato NM, et al. Influence of the calcium concentration in the presence of organic phosphorus on the physicochemical compatibility and stability of all-in-one admixtures for neonatal use [J]. *Nutr J*, 2009, 8: 51.
- [79] Anderson C, Mackay M. Physical compatibility of calcium chloride and sodium glycerophosphate in pediatric parenteral nutrition solutions [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40: 1166-1169.
- [80] Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, et al. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1991, 15: 608-611.
- [81] Fitzgerald KA, Mackay MW. Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrient solutions containing TrophAmine [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1986, 43: 88-93.
- [82] Tovsen ML, Smistad G, Bjerke TM, et al. Physicochemical stability of emulsions and admixtures for parenteral nutrition during irradiation by glass-filtered daylight at standardized conditions [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2015, 69: 346-354.
- [83] Laborie S, Denis A, Dassieu G, et al. Shielding parenteral nutrition solutions from light: a randomized controlled trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39: 729-737.
- [84] Stritzke A, Turcot V, Rouleau T, et al. Influence of shielding TPN from photooxidation on the number of early blood transfusions in ELBW premature neonates [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 55: 398-402.
- [85] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 通则 1-通则 224.
- [86] McMahan MM, Nystrom E, Braunschweig C, et al. A. S. P. E. N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2013, 37: 23-36.
- [87] Niemiec PW JR, Vanderveen TW. Compatibility considerations in parenteral nutrient solutions [J]. *Am J Hosp Pharm*, 1984, 41: 893-911.
- [88] 赵燕燕, 苏芳, 王丽娟, 等. 胰岛素注射液输注过程中浓度变化规律的探讨 [J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 19: 1634-1638.
- [89] Kinnare KF, Bacon CA, Chen Y, et al. Risk factors for predicting hypoglycemia in patients receiving concomitant parenteral nutrition and insulin therapy [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113: 263-268.
- [90] Ayers P, Adams S, Boullata J, et al. A. S. P. E. N. parenteral nutrition safety consensus recommendations [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38: 296-333.
- [91] Kambia K, Dine T, Gressier B, et al. Evaluation of childhood exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate from perfusion kits during long-term parenteral nutrition [J]. *Int J Pharm*, 2003, 262: 83-91.
- [92] 蒋朱明, 王以朋, 朱预, 等. 终端过滤器用于长时间胃肠外营养的价值 [J]. *中华外科杂志*, 1985, 23: 75-77.
- [93] Timmer JG, Schipper HG. Peripheral venous nutrition: the equal relevance of volume load and osmolarity in relation to phlebitis [J]. *Clin Nutr*, 1991, 10: 71-75.
- [94] The Jpen Editorial Board, A. S. P. E. N Board of directors, task force for the revision on safe practices for parenteral and enteral nutrition. Safe practices for parenteral nutrition Errata [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2006, 30: 1177.
- [95] Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. Safe practices for parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2004, 28: S39-S70.
- [96] Menendez AM, Farias SS, Servant R, et al. [Aluminum content in individual components, used to prepare adult total parenteral nutrition mixtures in Argentina, and in comparison with international regulation] [J]. *Nutr Hosp*, 2014, 29: 1380-1387.
- [97] Frey OR, Maier L. Polyethylene vials of calcium gluconate reduce aluminum contamination of TPN [J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34: 811-812.
- [98] DE Oliveira SR, Bohrer D, Garcia SC, et al. Aluminum content in intravenous solutions for administration to neonates: role of product preparation and administration methods [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34: 322-328.
- [99] ASCN/A. S. P. E. N. Working group on standards for aluminum content of parenteral nutrition solutions. Parenteral drug products containing aluminum as an ingredient or a contaminant: response to Food and Drug Administration notice of intent and request for information [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1991, 15: 194-198.
- [100] Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, et al. Aluminum exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up [J]. *Pediatrics*, 2009, 124: 1372-1379.
- [101] Kambia K, Dine T, Gressier B, et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of di (2-ethylhexyl) phthalate in total parenteral nutrition and in plasma [J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2001, 755: 297-303.
- [102] Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. Safe practices for parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2004, 28: S39-S70.

(收稿日期: 2018-06-27)