

doi: 10. 3969/j. issn. 1006 - 4931. 2021. 07. 008

不同材质营养袋中全肠外营养液维生素 C 稳定性考察*

王志恒¹, 刘晓妍², 邱 博¹, 杨浩天¹, 庞国勋^{1, Δ}

(1. 河北省人民医院药学部, 河北 石家庄 050000; 2. 上海和睦家新城医院, 上海 200120)

摘要:目的 考察不同材质营养袋中全肠外营养液中维生素 C 的稳定性。方法 分别在三层共挤膜、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)、聚氯乙烯(PVC)材质的营养袋中配置相同处方全肠外营养液, 考察在室温下分别放置 0, 2, 4, 6, 8, 24 h 后的外观、pH 值、维生素 C 含量。结果 3 组肠外营养液在 24 h 内的外观均无颜色变化, 无分层、沉淀、絮凝等现象; 室温下放置 24 h 内 pH 值范围为 5.50 ± 0.02 ~ 5.70 ± 0.02。PVC 材质营养袋中维生素 C 含量 2 h 时降至 91%, 24 h 时降至 33%; EVA 材质营养袋中维生素 C 含量 4 h 时降至 90%, 24 h 时降至 43%; 三层共挤膜营养袋中维生素 C 含量 24 h 时降至 91%。结论 含维生素 C 的全肠外营养液在三层共挤膜营养袋中室温下放置 24 h 内相对稳定, 应尽量避免使用 PVC 材质营养袋及输液管贮存和输注含维生素 C 的全肠外营养液。

关键词:全肠外营养液; 维生素 C; 稳定性; 三层共挤膜; 乙烯-醋酸乙烯酯共聚物; 聚氯乙烯

中图分类号: R917; R944.1

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2021)07 - 0030 - 05

Stability of Vitamin C in the Total Parenteral Nutrition Solution in Different Nutrition Bags

WANG Zhiheng¹, LIU Xiaoyan², QIU Bo¹, YANG Haotian¹, PANG Guoxun¹

(1. Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 2. Shanghai United Family Pudong Hospital, Shanghai, China 200120)

Abstract: Objective To investigate the stability of vitamin C in the total parenteral nutrition (TPN) solution in different nutrient bags. **Methods** Nutrition bags made of three-layer co-extruded film, ethylene-vinyl acetate copolymer (EVA) and polyvinyl chloride

*基金项目: 河北省卫生与计划生育委员会课题[20180045]。

第一作者: 王志恒, 男, 大学本科, 药师, 研究方向为药物分析与临床药学, (电子信箱)1026756331@qq.com。

Δ通信作者: 庞国勋, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)13503291608@163.com。

好、精确度高的特点, 故本研究中采用单因素试验与 Box - Behnken 星点设计响应面法对牛樟叶水提物进行提取工艺优化。验证试验结果发现, 实测值与预测值的相对误差较小, 表明采用响应面法所得优化条件稳定、可靠。当提取工艺参数为药材过 60 目筛、料液比为 1:40 (m/V)、水浴温度为 90 ℃、浸渍时间为 75.61 min 时, 牛樟叶水提物中可提取的多糖含量最高。

参考文献

- [1] 马晓蕾. 台湾红宝石——牛樟菇[J]. 中国商贸, 2013(19):42-43.
- [2] 徐小伟, 泽桑梓, 杨 斌, 等. 牛樟芝主要活性成分及其药理研究现状[J]. 林业调查规划, 2014, 39(6):21-25.
- [3] GEETHANGILI M, TZENG YM. Review of pharmacological effects of Antrodia camphorate and its bioactive compounds[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2011, 2011:1-17.
- [4] HUANG TT, WU SP, CHONG KU, et al. The medicinal fungus *Antrodia cinnamomea* suppresses inflammation by inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 155(1):154-164.
- [5] HO CL, Wang JL, LEE CC, et al. Antroquinonol blocks Ras and Rho signaling via the inhibition of protein isoprenyl transferase activity in cancer cells[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2014, 68(8):1007-1014.
- [6] 汪雯翰, 孙太萍, 杨海莉, 等. 樟芝子实体和菌丝体萃取物的抑菌及抗氧化活性[J]. 食用菌学报, 2016, 23(2):79-83.
- [7] 常方照, 程 宣, 李 倩, 等. 辣椒叶多糖抗氧化作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 11(7):2019-2024.
- [8] 朱 梅, 李 跃, 王 珊, 等. 长白山狭苞囊吾多糖抗氧化活性研究[J]. 北京大学学报(自然科学版), 2019, 20(3):320-323.
- [9] 曹叶霞, 王泽慧, 贺金凤, 等. 静乐黑枸杞多糖的提取及抗氧化性分析[J]. 食品工业科技, 2019, 40(14):196-202.
- [10] 袁会成, 齐玉秀, 赵良存. 多糖抗肿瘤作用机制及临床应用研究进展[J]. 甘肃科技, 2019, 35(13):107-111.
- [11] 黄 琨, 黄少伟, 池汝安. 微波辅助提取葛根多糖工艺研究[J]. 中国民族民间医药, 2008, 17(2):1-3.
- [12] 李 苹, 卢柏林, 邓时贵, 等. 不同分子量醋柴胡多糖对 Raw264.7 巨噬细胞抗炎免疫活性的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10):1153-1156.
- [13] 孟 燕, 徐玉洁, 张宝徽, 等. 党参多糖不同组分的抗炎活性及机制研究[J]. 中国药房, 2020, 31(11):1348-1352.
- [14] 丁 洁, 闫光玲, 张 培, 等. 金银花多糖的指纹图谱及体外抗病毒活性的研究[J]. 中国药房, 2020, 31(9):1061-1067.
- [15] 袁 琪, 文红梅, 张前程, 等. 苓桂术甘汤中多糖结构组成及其抗氧化活性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 16(16):63-70.
- [16] 李晓兵, 丁云录, 李弛坤, 等. 淫羊藿多糖的提取分离及体内抗氧化活性研究[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(5):908-912.

(收稿日期:2020-05-25;修回日期:2020-09-04)

(PVC) were prepared with the same prescription TPN solution. The appearance, pH value and vitamin C content of the bags were investigated after they were placed at room temperature for 0, 2, 4, 6, 8 and 24 h respectively. **Results** The appearance of TPN solution had no color change, stratification, sedimentation, flocculation or other phenomena in the three groups within 24 h. The pH value for the three groups ranged from 5.50 ± 0.02 to 5.70 ± 0.02 within 24 h at room temperature. The content of vitamin C in PVC bags decreased to 91% in 2 h and 33% in 24 h, the content of vitamin C in EVA bags decreased to 90% in 4 h and 43% in 24 h, the content of vitamin C in three-layer co-extruded film bags decreased to 91% in 24 h. **Conclusion** The TPN solution containing vitamin C was relatively stable in the three-layer co-extruded film bags within 24 h at room temperature, and the storage and infusion of the TPN solution containing vitamin C should be avoided as far as possible by using the nutrition bag and infusion tube made of PVC.

Key words: total preteral nutrient solution; vitamin C; stability; three-layer co-extruded film; ethylene-vinyl acetate copolymer; polyvinyl chloride

当胃肠功能严重障碍时,肠外营养(PN)可通过胃肠道以外的途径即静脉途径提供机体所需营养物质,改善预后^[1]。当患者必需的所有营养物质均从胃肠外途径供给时,称为全肠外营养(TPN)。维生素C是体内有效的还原剂,在保护和维持体内一些重要抗氧化物质处于还原状态中起着重要作用^[2]。目前,临床根据需要,常将维生素C加入TPN液中,为不耐受肠内营养及伴有肠内营养禁忌的重症患者提供PN治疗^[3]。维生素C不稳定,极易氧化,受光照、温度、时间、包装材料等多种因素影响,其降解速度由氧、光线、吸收和吸附及催化剂决定^[4-5]。维生素A、维生素C等遇到空气会发生氧化反应,遇到紫外线会逐渐分解,而维生素是TPN液中不可缺少的组成部分,故临床使用TPN液如需加入维生素时,一定要避光输注^[5-6]。本研究考察了在相同光照及温度条件下,不同时间点、不同包装材料对TPN液中维生素C含量的影响,为TPN液的合理应用提供参考。现报道如下。

1 仪器、试剂与材料

1.1 仪器

New Classic MS型分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司,精度为万分之一);TGL-16型高速离心机(山东百欧医疗科技有限公司);ACQUITY H-Class型超高效液相色谱(UPLC)仪(美国Waters公司);FE20型实验室pH计(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司)。

1.2 试剂

脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液(商品名卡文,批号为10MD3889,规格为每袋1440 mL),甘油磷酸钠注射液(商品名格利福斯,批号为80ME569,规格为每支10 mL:2.16 g),均购自费森尤斯卡比华瑞制药有限公司;脂肪乳注射液(C₁₄₋₂₄)[商品名英脱利匹特(20%)],批号为80MF072,规格为每瓶250 mL,主要成分为注射用大豆油50 g,注射用卵磷脂3.0 g,注射用甘油5.5 g,适量氢氧化钠,注射用水],复方氨基酸注射液(18AA-II)(商品名乐凡命,批号为80MG050,规格为250 mL,主要成分为氨基酸21.25 g,氮3.5 g),均购自华瑞制药有限公司;10%葡萄糖注射液(华润双鹤药业股份有限公司,批号为C201803193,规格为每瓶100 mL:

10 g/250 mL:25 g);浓氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,批号为Y1805052,规格为每瓶100 mL:10 g);氯化钾注射液(中国大冢制药有限公司,批号为8186K2,规格为每支10 mL:1.0 g);葡萄糖酸钙注射液(成都倍特药业有限公司,批号为180202,规格为每支10 mL:0.1 g);硫酸镁注射液(天津金耀集团湖北天药业股份有限公司,批号为1805051,规格为每支10 mL:2.5 g);维生素C注射液(上海禾丰制药有限公司,批号为72180532,规格为每支5 mL:1 g,含量>98%);维生素C对照品(中国食品药品检定研究院,批号为100425-201504,规格为100 mg,含量为100%);甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

1.3 材料

三层共挤三腔输液袋(Biofine膜,费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,批号为10MD3889);一次性使用静脉营养输液袋[乙烯-醋酸乙烯酯共聚物(EVA)材质,江苏康进医疗器材有限公司,批号为20180905];一次性使用静脉营养输液袋[聚氯乙烯(PVC)材质,上海曹杨医药用品厂,批号为20180815]。

2 方法与结果

2.1 处方

参照TPN液中葡萄糖、氨基酸、脂肪乳及其他成分比例制订基础处方(表1),并参考美国食品药品监督管理局(FDA)与2003年公布的成人PN多种维生素日需要量推荐建议为200 mg/d^[5],于TPN液中加入维生素C。

2.2 3种包装材料TPN液配置

在静脉药物配置中心,于水平层流台上,严格按无

表1 全肠外营养液处方(mL)

Tab.1 The prescriptions of TPN(mL)

成分	含量	成分	含量
20%脂肪乳注射液(C ₁₄₋₂₄)	255	葡萄糖酸钙注射液	2.2
复方氨基酸注射液(18AA-II)	300	硫酸镁注射液	1.9
10%葡萄糖注射液	885	氯化钾注射液	18.0
浓氯化钠注射液	15.0	维生素C注射液	1.0
甘油磷酸钠注射液	6.9		

菌操作规程配置。分别将硫酸镁注射液、葡萄糖酸钙注射液、氯化钾注射液、浓氯化钠注射液及维生素 C 注射液加入葡萄糖注射液中,注入营养袋内,注入过程中轻轻摇动;将甘油磷酸钠注射液加入氨基酸注射液中,注入已配置好的营养袋内,注入过程中轻轻摇动;将脂肪乳注射液注入营养袋内,注入过程中不断摇动;注入完毕,营养袋排气封口。将配置好的 TPN 液分别注于 EVA 与 PVC 材质一次性使用静脉营养输液袋(以下简称 EVA 袋与 PVC 袋)中。将脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液正放于水平层流台上,卷起袋子施加压力,使葡萄糖与氨基酸两腔垂直封隔打开,2 种液体混合均匀;继续卷动袋子,施加压力,使脂肪乳隔室的垂直封隔打开;将脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液上下颠倒 3 次,即混合完全。将配置完成的 2 种 TPN 液分别注于 PVC 袋(A 组)、EVA 袋(B 组)与三层共挤膜营养袋(C 组)中,置于室温(25℃)日常光照下(模拟正常临床使用情况)。

2.3 维生素 C 含量测定

2.3.1 色谱条件

色谱柱:Zorbax Eclipse XDB C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:5 mmol/L 磷酸二氢钾溶液-甲醇(60:40, V/V);流速:0.7 mL/min;检测波长:266 nm;柱温:30℃;进样量:2 μL。

2.3.2 溶液制备

取维生素 C 对照品 20 mg,精密称定,置 50 mL 棕色容量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,得维生素 C 对照品贮备液;精密吸取 1.50 mL 维生素 C 对照品贮备液,置 10 mL 棕色容量瓶中,加流动相稀释并定容至刻度,即得对照品溶液。吸取维生素 C 注射液 0.20 mL,按表 1 处方加入同比例缩小配置的样品溶液[即 20% 脂肪乳注射液(C₁₄₋₂₄)17.70 mL,复方氨基酸注射液(18AA-Ⅱ)20.50 mL,10% 葡萄糖注射液 61.80 mL,甘油磷酸钠注射液 0.48 mL,葡萄糖酸钙注射液 0.15 mL,

硫酸镁注射液 0.13 mL,氯化钾注射液 1.25 mL,浓氯化钠注射液 1.04 mL],吸取 1.50 mL,置 10 mL 棕色容量瓶中,加流动相稀释并定容至刻度,吸取适量转移至离心管中,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液,0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得供试品溶液。按供试品溶液制备方法制备去除维生素 C 的阴性对照品溶液。

2.3.3 方法学考察

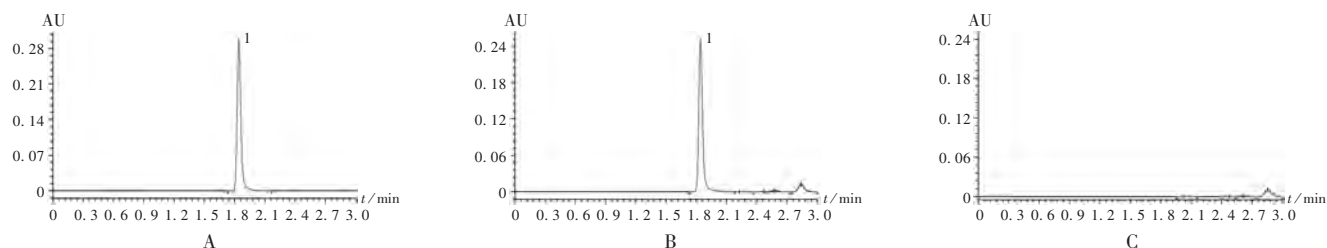
专属性试验:分别精密吸取 2.3.2 项下溶液,按 2.3.1 项下色谱条件进样分析,记录色谱图(图 1)。结果阴性对照无干扰,表明方法专属性良好。

线性关系考察:分别精密吸取 2.3.2 项下维生素 C 对照品贮备液 0.125,0.25,0.5,1.0,1.5,3.0 mL,置 10 mL 棕色容量瓶中,加流动相稀释并定容至刻度,得终浓度为 5.0,10.0,20.0,40.0,60.0,80.0 μg/mL 的维生素 C 溶液,按 2.3.1 项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分色谱峰面积(Y)为纵坐标、对照品质量浓度(X, μg/mL)为横坐标绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 1.282\ 210\ 4X + 2.830\ 510\ 3$, $r = 0.999\ 9$ ($n = 6$)。结果维生素 C 质量浓度在 5.0 ~ 80.0 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取 2.3.2 项下对照品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。结果维生素 C 峰面积的 RSD 为 1.75% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

重复性试验:按 2.3.2 项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件下进样测定。结果维生素 C 含量的平均值为 58.9 μg/mL, RSD 为 2.37% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取同一批(批号为 72180532)维生素 C 注射液,精密量取 6 份,每份 50 μL,置 10 mL 棕色容量瓶中,取维生素 C 对照品 10 mg,精密称定,分别加入 6 份维生素 C 注射液中,加流动相稀释至刻度,准确稀释 100 倍,按 2.3.1 项下色谱条件进样测定,并计算



1. 维生素 C

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图 1 超高效液相色谱图

1. vitamin C

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig. 1 UPLC chromatograms

含量和回收率。结果见表 2。

表 2 维生素 C 加样回收试验结果 ($n=6$)

Tab. 2 Recovery test of vitamin C ($n=6$)

取样量(g)	加入量(g)	测得量(g)	回收率(%)	$\bar{X}(\%)$	RSD(%)
0.0100	0.0104	0.0200	96.15	96.16	0.85
0.0100	0.0103	0.0200	97.09		
0.0100	0.0106	0.0201	95.28		
0.0100	0.0102	0.0199	97.06		
0.0100	0.0104	0.0199	95.19		
0.0100	0.0105	0.0201	96.19		

2.4 稳定性考察

外观考察:分别于制备后 0,2,4,6,8,24 h 时对 2.2 项下各组 TPN 液取样,肉眼观察溶液。结果 3 组 TPN 液颜色均无变化,无分层、沉淀、絮凝现象发生。

pH 值测定:分别于制备后 0,2,4,6,8,24 h 时对 2.2 项下各组 TPN 液取样,平行 3 份,使用 pH 计测量 pH 值。结果见表 3。3 组各时间点组间比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);3 组各时间点组内比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 TPN 液 pH 值测定结果 ($\bar{X} \pm s, n=3$)

Tab. 3 Determination results of pH value of TPN ($\bar{X} \pm s, n=3$)

组别	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
A 组	5.55 ± 0.03	5.59 ± 0.02	5.50 ± 0.02	5.60 ± 0.03	5.63 ± 0.01	5.65 ± 0.02
B 组	5.57 ± 0.01	5.54 ± 0.02	5.58 ± 0.01	5.65 ± 0.03	5.62 ± 0.02	5.67 ± 0.03
C 组	5.60 ± 0.01	5.59 ± 0.02	5.52 ± 0.02	5.50 ± 0.03	5.65 ± 0.01	5.70 ± 0.02

维生素 C 含量测定:分别于制备后 0,2,4,6,8,24 h 时吸取 2.2 项下各组 TPN 液 2.0 mL,置 10 mL 容量瓶中,稀释至刻度,依法制备供试品溶液,按 2.3.1 项下色谱条件进样测定含量,计算不同时间各组溶液中维生素 C 的相对含量(以每组 0 h 含量计为 100%,计算各时间点的相对百分含量)。结果见表 4。可见,3 组维生素 C 的含量均随时间的延长而逐渐减少,A 组(PVC 袋)TPN 液中维生素 C 含量下降最明显,在室温下放置 2 h 时降至 91%,6 h 时降至 71%,24 h 时降至 33%;B 组(EVA 袋)维生素 C 含量下降较缓慢,4 h 时降至 90%,6 h 时降至 86%,24 h 时降至 43%;C 组(三层共挤膜营养袋)中维生素 C 含量变化最小,放置 24 h 时仅降至 91%。

表 4 TPN 中维生素 C 相对百分含量测定结果 ($\bar{X} \pm s, \%, n=3$)

Tab. 4 Determination of relative percentage content of vitamin C in TPN ($\bar{X} \pm s, \%, n=3$)

组别	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
A 组	100.00 ± 1.92	91.01 ± 1.32	75.19 ± 1.04	71.40 ± 4.01	66.72 ± 3.06	33.64 ± 2.62
B 组	100.00 ± 2.88	95.99 ± 1.13	90.32 ± 2.51	86.98 ± 3.60	86.97 ± 2.56	43.02 ± 3.11
C 组	100.00 ± 3.70	99.15 ± 0.34	95.96 ± 3.05	93.89 ± 3.01	93.14 ± 2.60	91.46 ± 2.86

3 讨论

TPN 液经静脉途径为患者提供水、葡萄糖、氨基酸、脂肪乳、电解质、多种微量元素、维生素及某些药理营养素(如谷氨酰胺、 $\omega-3$ 脂肪酸等)或药物(如胰岛素),所有这些添加物和添加顺序、添加方式及包装材料均可能影响 TPN 液的稳定性和相容性^[4,7-8]。在进行混合、储藏及输注过程中,制剂稳定性有所下降,若实际输注的营养成分含量不达标,或因成分不稳定而发生某些物理化学变化,会对患者身体造成损伤,甚至威胁生命。目前,影响 TPN 液稳定性的因素包括各营养成分的降解及脂肪乳的稳定性、TPN 液的各项参数(如 pH 值、不溶性微粒等),以及营养物质间的稳定性^[9-10]。

TPN 液成分复杂,影响维生素 C 含量的因素较多,本研究中以 5 mmol/L 磷酸二氢钾溶液-甲醇(60:40, V/V)为流动相,采用 UPLC 法短时间完成一次含量分析,相比 2015 年版《中国药典(二部)》中的碘量法和滴定法^[11],分离效果及分析效率均更优。通过方法学验证,本研究中所建立的含量测定方法合理准确、简便可行。

pH 值是影响 TPN 液稳定性的重要因素。当 pH < 5 时,会使脂肪乳丧失稳定性;当 pH 值偏高时,维生素 C 和维生素 B₆ 等结构不稳定,易失效^[12],pH 值控制在 5.0~6.5 时可保持 TPN 液的相对稳定^[10]。本研究中,3 组 TPN 液的 pH 值范围为 5.50 ± 0.02~5.70 ± 0.02,变化不明显,介于稳定范围内,表明不同材质营养袋及维生素 C 的加入对 TPN 液的 pH 值影响较小。

配置 TPN 液需将多种注射液混合,调配过程中易残余部分溶液,使实际溶液体积与理论不符,故将各组 0 h 时维生素 C 含量记为 100%,计算不同时间点的相对百分含量,以减小误差。不适宜的营养袋材质可能引起 TPN 液中各活性成分的迁移、附着、吸附,甚至发生化学反应,影响其疗效^[4]。结果表明,所有材质营养袋中维生素 C 在 24 h 内含量均呈下降趋势。其中,PVC 材质营养袋对维生素 C 含量变化影响最显著,可能是由于 PVC 材料较强的吸附性及较差的密封性,导致维生素 C 的吸附与氧化。EVA 材质营养袋中维生素 C 放置 4 h 时下降 10%,可能与 EVA 相较于三层共挤膜氧气更易渗透进入,加速维生素 C 的氧化有关。三层共挤膜营养袋放置 24 h 后维生素 C 含量变化最小,说明相较于其他 2 种材质,其更适合用于含维生素 C 的 TPN 液的保存。由于本试验未对高、中、低不同浓度维生素 C 的稳定性进行考察,维生素 C 的浓度对自身稳定性是否有影响仍有待进一步研究。

参考文献

[1] 广东省药学会. 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日