

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.029

某院肠外营养处方分析*

林洪^{1,2}, 秦舟¹, 代国友¹, 陈昭阳¹, 邹敏¹, 巫尹涛¹, 徐珽^{1,3}, 何治尧^{1,3△}

(1. 四川大学华西医院临床药理学部, 四川 成都 610041; 2. 四川中医药高等专科学校临床医学院, 四川 绵阳 621000; 3. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 规范肠外营养处方的组分配伍和营养支持方案。方法 采用回顾性研究方法,通过医院信息系统随机抽取2020年7月至12月某院肠外营养处方,从配伍稳定性、营养素配比、临床诊断和渗透压4个方面评价其合理性。结果 共抽取785张处方,有效处方775张,有效率为98.73%。处方不合理评价项中,不合理占比排名前3的分别为热氮比(24.77%, 192/775),糖脂比(17.42%, 135/775),丙氨酸谷氨酰胺浓度(5.68%, 44/775);其次为氨基酸浓度(2.06%, 16/775),葡萄糖浓度(1.42%, 11/775),二价阳离子浓度(0.90%, 7/775);未见配伍禁忌、胰岛素、药物选择与临床诊断不合理处方。结论 该院肠外营养处方在配伍稳定性、营养素配比、渗透压方面均存在不合理现象,临床诊断全部合理。药师应加强与临床医师、护士、营养师的沟通,应严格按规范审核肠外营养处方;医院应定期组织肠外营养与临床医学知识的培训,保障肠外营养的合理使用。

关键词:肠外营养;处方分析;配伍稳定性;营养素配比;渗透压;合理用药

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)07-0112-05

Parenteral Nutrition Prescription in a Hospital

LIN Hong^{1,2}, QIN Zhou¹, DAI Guoyou¹, CHEN Zhaoyang¹, ZOU Min¹, WU Yintao¹, XU Ting^{1,3}, HE Zhiyao^{1,3}

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. School of Clinical Medicine, Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, Sichuan, China 621000; 3. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To standardize the ingredient compatibility and nutritional support scheme of parenteral nutrition prescription. **Methods** Retrospective research method was conducted, the parenteral nutrition prescriptions of the hospital from July to December 2020 were randomly selected through the hospital information system (HIS), and the rationality was evaluated from four aspects: compatibility stability, nutrient ratio, clinical diagnosis and osmotic pressure. **Results** A total of 785 prescriptions were selected, 775 of which were effective, and the effective rate was 98.73%. Among the unreasonable evaluation items of prescriptions, the top three unreasonable proportions were the ratio of energy to nitrogen (24.77%, 192/775), the ratio of glycolipid (17.42%, 135/775) and alanine-glutamine concentration (5.68%, 44/775), followed by amino acid concentration (2.06%, 16/775), glucose concentration (1.42%, 11/775), divalent cation concentration (0.90%, 7/775), and no incompatibility, insulin, drug selection and unreasonable prescription of clinical diagnosis were found. **Conclusion** The prescription of parenteral nutrition in this hospital is unreasonable in compatibility stability, nutrient ratio and osmotic pressure, and the clinical diagnosis is all reasonable. Pharmacists should strengthen communication with clinicians, nurses and nutritionists, and audit parenteral nutrition prescriptions in strict accordance with standards. Hospitals should regularly organize training on parenteral nutrition and clinical medical knowledge to ensure the rational use of parenteral nutrition.

Key words: parenteral nutrition; prescription analysis; compatibility stability; nutrient ratio; osmotic pressure; rational drug use

肠外营养是将患者所需营养素如氨基酸、脂肪乳、碳水化合物、维生素、电解质、微量元素等在特定环境由专业技术人员按调配规程制备成“全合一营养液”,经静脉输液满足患者营养需求的一种营养支持疗法,当营养素不经胃肠道,全部由静脉输液满足患者营养需求时又称为全肠外营养^[1-2]。肠外营养液的成分复杂,易发生相互作用,从而影响其稳定性和用药安全,故处方审核对于确保肠外营养的正确应用具有重要作用^[3-4]。输注不合理的肠外营养液时,患者会出现多种

并发症,严重时会导致多脏器功能减退,并造成更大经济损失^[5]。为了解肠外营养液的使用情况,本研究中随机抽取某院肠外营养处方,并对其不合理性进行分析,为该院患者建立更有效、安全、经济的治疗方案,保障合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入标准:肠外营养支持治疗的处方。

排除标准:年龄低于18周岁;孕妇、哺乳期患者;病

*基金项目:国家自然科学基金[81602699];四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程项目[ZYZC18028]。

第一作者:林洪,男,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电话)028-85423350(电子信箱)1004179539@qq.com。

△通信作者:何治尧,男,博士,副研究员,研究方向为临床药学,(电话)028-85422664(电子信箱)zhiyaohe@scu.edu.cn。

历不完整。

处方来源:通过医院信息系统(HIS)随机抽取某院2020年7月至12月的肠外营养处方13 089张,采用简单随机抽样法,按6%的比例抽取处方785张,内容包括处方信息和患者信息。药品品种涉及23种,详见表1。

表1 肠外营养处方涉及药品信息

Tab.1 Drug information involved in parenteral nutrition prescription

药品类别	药品名称
葡萄糖	5% / 10% / 50%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液
脂肪乳	20%中长链脂肪乳注射液(C6~24, C8~24维生素E)、30%脂肪乳注射液(C14~24)
氨基酸	8.5% / 11.4%复方氨基酸注射液(18AA - II)、复方氨基酸注射液(3AA, 9AA)
电解质	浓氯化钠注射液、葡萄糖酸钙注射液、氯化钾注射液、硫酸镁注射液、甘油磷酸钠注射液
药理营养素	丙氨酰谷氨酰胺注射液、 ω -3鱼油脂肪乳注射液
维生素	注射用水溶性维生素、维生素C注射液、脂溶性维生素注射液(II)
微量元素	多种微量元素注射液(II)
其他	胰岛素注射液

1.2 方法

回顾性分析患者的一般资料,包括性别、年龄、所患疾病。依据《临床肠外肠内营养支持治疗学》^[6]《肠外营养临床药学共识(第二版)》^[7]《临床药物治疗学·营养支持治疗》^[8]及药品说明书,评价处方,包括葡萄糖浓度、氨基酸浓度、电解质(一价阳离子、二价阳离子、钠离子、钾离子)浓度、配伍禁忌、胰岛素、药物选择与临床诊断、热氮比、糖脂比、渗透压(输注途径)^[9]。见表2。采用Excel 2019软件录入数据并进行统计,双人复核。

表2 肠外营养处方合理性评价标准

Tab.2 Criteria for rationality evaluation of parenteral nutrition prescription

评价项目	判断标准
配伍稳定性	葡萄糖浓度 3.3%~23.0%
	氨基酸浓度 $\geq 2.5\%$
电解质浓度	一价阳离子浓度 $<150\text{ mmol/L}$ 、钠离子浓度 $<100\text{ mmol/L}$ 、钾离子浓度 $<50\text{ mmol/L}$ 、二价阳离子浓度 $<10\text{ mmol/L}$
配伍禁忌	依据药品说明书与规范肠外营养液配制,钙磷乘积 $\leq 72\text{ mmol/L}$
胰岛素	肠外营养液中不加入胰岛素
临床诊断	药物选择与临床诊断 依据该院肠外营养处方审核规则、药品说明书、《肠外营养临床药学共识(第二版)》
营养素配比	糖脂比 5:5~7:3
	热氮比 100:1~200:1
	ω -3鱼油脂肪乳含量比例 10%~20%(ω -3鱼油脂肪乳提供的鱼油占总脂肪乳)
	丙氨酰谷氨酰胺含量比例 $\leq 20\%$ (丙氨酰谷氨酰胺提供的氨基酸占总氨基酸的比例);
	丙氨酰谷氨酰胺浓度 $\leq 3.5\%$
渗透压	渗透压(输注途径) $\leq 900\text{ mOsm/L}$ (经外周静脉输注); $>900\text{ mOsm/L}$ (经中心静脉输注)

2 结果

2.1 患者一般情况

共抽取785张处方,为保证数据的真实、有效,严格剔除不合格处方,最终符合纳入标准的处方775张,有效率为98.73%。患者一般情况见表3。

表3 患者一般情况($n=775$)

Tab.3 General information of patients($n=775$)

项目	例数	占比(%)
性别		
男	555	71.61
女	220	28.39
年龄		
18~69岁	585	75.48
≥ 70 岁	190	24.52
疾病		
食管恶性肿瘤*	94	12.13
肠梗阻*	57	7.35
胃恶性肿瘤*	52	6.71
其他	572	73.81

注:*指排名前3的疾病。

Note:* refers to the top three diseases.

2.2 处方不合理项评价结果

处方不合理项占比排名前3的是热氮比(24.77%)、糖脂比(17.42%)、丙氨酰谷氨酰胺浓度(5.68%)。详见表4。

表4 肠外营养处方不合理项评价结果($n=775$)

Tab.4 Results of unreasonable items evaluation of parenteral nutrition prescription($n=775$)

评价项目	例数	占比(%)
配伍稳定性		
氨基酸浓度	16	2.06
葡萄糖浓度	11	1.42
二价阳离子浓度	7	0.90
钾离子浓度	2	0.26
钠离子浓度	2	0.26
一价阳离子浓度	1	0.13
配伍禁忌	0	0
胰岛素	0	0
临床诊断		
药物选择与临床诊断	0	0
营养素配比		
热氮比	192	24.77
糖脂比	135	17.42
丙氨酰谷氨酰胺浓度	44	5.68
ω -3鱼油脂肪乳含量比例	2	0.26
丙氨酰谷氨酰胺含量比例	2	0.26
渗透压		
输注途径	2	0.26

3 讨论

3.1 配伍稳定性

葡萄糖浓度与氨基酸浓度:葡萄糖注射液的pH为3.2~6.5,酸性较强,能破坏脂肪颗粒的表面张力。50%葡萄糖注射液还可致脂肪颗粒间隙消失,发生聚集而

产生“破乳”,影响肠外营养液的稳定性^[7,10]。氨基酸为两性分子,其氨基和羧基对肠外营养液有一定缓冲和pH调节作用,合理的浓度能有效保障肠外营养液的稳定性。通常葡萄糖浓度为3.3%~23%、氨基酸浓度 $\geq 2.5\%$ 时脂肪乳是相对稳定的,能有效保障患者的用药安全^[5-6]。本研究中氨基酸浓度、葡萄糖浓度不合理的处方分别为16张和11张。经查阅患者病历后发现,氨基酸浓度低于2.5%,主要原因为患者患有肾脏疾病,减少蛋白质的摄入可有效延缓慢性肾脏病的后期发展^[6,11];葡萄糖浓度存在的不合理现象属处方开具错误,药师需加强与临床医师、营养师的沟通和宣教,促进医师正确处方。

电解质浓度:高浓度的电解质极易破坏脂肪乳稳定性,大量附带正电荷的离子进入脂肪颗粒离子层后,改变Zeta电位,胶粒间静电斥力消失,脂肪颗粒发生聚集而影响稳定,其中高价阳离子对稳定性影响更明显,甚至产生油脂分层现象^[6,8]。一价阳离子浓度 $< 150\text{ mmol/L}$ 、钠离子浓度 $< 100\text{ mmol/L}$ 、钾离子浓度 $< 50\text{ mmol/L}$ 、二价阳离子浓度 $< 10\text{ mmol/L}$,且电解质不可直接与脂肪乳混合^[6]。本研究中一价阳离子、钠离子、钾离子、二价阳离子浓度不合理的处方分别为1,2,2,7张。经查阅患者病历后发现,一价阳离子浓度与钠钾离子浓度不合理的原因因为患者患有低钠血症或低钾血症,导致单张肠外营养处方中一价电解质用量过大,建议单独开具电解质处方进行补充;二价阳离子不合理的原因因为患者胃肠功能长期紊乱或患有肠道恶性肿瘤并发低镁血症,医师处方时给予大剂量硫酸镁,但未考虑二价电解质的浓度,导致其浓度过高。此外,同样存在剂量开具错误的情况。因此,药师在审核处方时应根据患者的临床诊断、生化指标与电解质的使用量进行综合判断,保证电解质的足量需求和肠外营养液的稳定性。

配伍禁忌和胰岛素:肠外营养液的成分复杂,易发生相互作用而降低疗效,增加不良反应。肠外营养液的配伍问题需考虑药品与肠外营养的配伍、肠外营养液组分间的配伍、药品在肠外营养Y型管处的配伍^[8],故药师应掌握各成分的理化性质。配伍问题最常见的是磷酸钙沉淀,易引起肺栓塞及微血管栓塞,早在1994年,美国食品药品监督管理局曾警告磷酸钙沉淀可致死。磷酸钙沉淀的产生受钙磷浓度、肠外营养液pH、钙磷性质、配置顺序、温度、配置技术等多方面影响^[9],但能否产生磷酸钙沉淀的根本原因取决于钙磷的有机或无机性质^[12]。因此,推荐使用有机钙(葡萄糖酸钙)和有机磷酸盐(甘油磷酸钠),有机钙的解离程度远低于无机钙(氯化钙),有机磷通常不会解离出磷酸根,两者不会生成

磷酸钙沉淀^[9]。不管肠外营养液中使用无机盐还是有机盐,配置顺序和技术都尤为重要,磷酸盐应优先加入,钙盐应最后加入,并在混合过程中需充分混匀,以减少接触^[6]。同时,肠外营养液中不推荐加入维生素C,因其化学性质不稳定,极易生成草酸钙沉淀,严重威胁患者的用药安全。而营养袋材料[聚氯乙烯(PVC)/乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)及EVA/乙烯-乙醇共聚物(EVOH)]、营养袋中少量空气、存放时间等都会加速氧化、降解^[6]。目前,在营养袋中加入胰岛素的有效性还存在争议,胰岛素与肠外营养液组分无配伍禁忌,但药品包装玻璃瓶与营养袋对胰岛素均有吸附作用,特别是玻璃、PVC材料更明显^[8-9]。因此,如需加入胰岛素,推荐采用胰岛素泵注;但血糖正常患者不推荐使用胰岛素,如一定要在肠外营养液中加入胰岛素,应按1U胰岛素对应10g葡萄糖的比例添加,且只能使用静脉用胰岛素,不能使用长效胰岛素和预混胰岛素^[9]。本研究中未发现以上配伍禁忌问题,所有肠外营养处方中均未加入胰岛素。

3.2 临床诊断

合理的营养支持方案能降低并发症,提高预后效果,缩短住院时间和减少术后感染^[8]。药师在审核肠外营养处方适应证时要综合评价临床诊断、生化指标、营养风险筛查结果、患者生命体征等,才能使患者获益更大^[13]。由患者的获益情况决定是否继续肠外营养支持治疗,肠外营养的使用必须符合适应证要求^[7]。另外,肠外营养液组分配比需要根据临床诊断、疾病变化、代谢功能、生化指标、并发症、药物相互作用等差异进行调整,如肝病氨基酸、肾病氨基酸的选择,中长链脂肪乳、结构脂肪乳的选择,不同疾病对营养药物的选择,营养药物的含量差异等都需要评价后才能选择^[8]。本研究中775张处方都具有使用肠外营养的适应证,说明该院医师严格按适应证和禁忌证开具处方,药师审方时对适应证和禁忌证严格把关。部分医院在药物选择与临床诊断中仍存在不合理性,如肝硬化或肾功能衰竭患者未使用相对应的氨基酸,长期使用肠外营养液导致肠黏膜功能减退,但未加用谷氨酰胺,患急性胰腺炎伴高脂血症患者使用脂肪乳等^[6]。因此,药师审核肠外营养处方时应加强对药物选择与临床诊断的审查,加强对临床医师、营养师肠外营养相关知识的培训,才能保证合理使用肠外营养。

3.3 肠营养素配比

热氮比:氨基酸是合成蛋白质的基本单位,主要维持机体氮平衡,一般不提供能量^[14]。通常热氮比在100:1~200:1之间,才能保证蛋白质正常合成和机体需求^[8]。因此,合理的热氮比能保证氮平衡,提高蛋白质

的利用率,维持机体的正常生理功能^[13]。本研究中热氮比不合理处方有192张,其中热氮比超过200:1的有15张,热氮比低于100:1的有177张。当热氮比低于100:1时,氨基酸会作为供能物质,导致蛋白质合成下降;当热氮比超过200:1时,可出现高血糖、高血脂等并发症^[14]。但蛋白质的实际需求需要根据体质量、应激状态、疾病状态来确定,通常轻度应激需要给予1.0~1.2 g/(kg·d)、中度应激需要1.2~1.5 g/(kg·d)、重度应激需要1.5~2.0 g/(kg·d);肝肾功能不全患者限制蛋白质的摄入可减缓疾病的发展,其中血液透析者需求量为1.2 g/(kg·d)、腹膜透析者需求量为1.3 g/(kg·d)^[15]。

糖脂比:非蛋白质热卡是肠外营养液中能量的主要来源,又称为“双能源系统”,其中脂肪是提供必需脂肪酸的主要原料。葡萄糖提供的热量与脂肪提供的热量比值称为糖脂比,通常葡萄糖提供的热量占50%~70%,脂肪乳提供的热量占30%~50%,糖脂比为5:5~7:3,但在任何情况下脂肪提供的热量均不可超过60%,未在合理范围的糖脂比会提高代谢并发症的发生率^[6-7]。此外,成年患者每日对葡萄糖和脂肪的需求不能大于7.0,2.5 g/(kg·d),否则也可能引起代谢并发症^[15]。本研究中糖脂比不合理的处方有135张,其中糖脂比小于5:5的处方有130张,大于7:3的处方有5张。当糖脂比小于5:5时,脂肪代谢障碍的患者可能出现酮症酸中毒或高脂血症等代谢性并发症;当糖脂比大于7:3时,会出现过度营养、脂肪肝、胆汁淤积、肝功能损害等并发症^[14]。葡萄糖浓度过高时会引发胰岛素效应,加速葡萄糖、磷、细胞内电解质的消耗,甚至出现高渗性非酮症糖尿病昏迷。故药师应严格审查糖脂比,避免发生并发症,但呼吸道衰竭患者应减少葡萄糖的摄入,增加脂肪乳的摄入^[8]。

药理营养素:药理营养素指在肠外营养液中加入丙氨酰谷氨酰胺、 $\omega-3$ 鱼油脂肪乳等对机体有免疫应答,使肠道黏膜功能趋于正常的物质^[16-17]。其药品说明书指出,肠外营养液中丙氨酰谷氨酰胺所含氨基酸的量不能超过全部氨基酸总量的20%,浓度应低于3.5%; $\omega-3$ 鱼油脂肪乳所含鱼油应占全部脂肪总量的10%~20%。本研究中丙氨酰谷氨酰胺含量比例、浓度, $\omega-3$ 鱼油脂肪乳含量比较不合理的处方分别有2张、44张、2张。经查阅患者病历后发现,丙氨酰谷氨酰胺浓度不合理主要发生在外科围术期。丙氨酰谷氨酰胺具有肠道免疫作用,可保护肠道功能,降低感染率,在围术期及肠黏膜、肿瘤等疾病的治疗中有重要作用。内科危重症和肝肾功能不全患者不宜使用,新型冠状病毒感染危重症患者慎用^[18],但外科重症患者建议使用^[16]。 $\omega-3$ 鱼油脂肪乳具有抗炎、抗凝和机体免疫作用,肠外

营养中使用 $\omega-3$ 鱼油脂肪乳可提升免疫功能,降低感染风险,缩短住院时间和机械通气时长,改善预后效果^[19-22],对直肠癌围术期患者的预后效果尤为有利^[17]。

3.4 渗透压

肠外营养液的输注途径取决于输液时间和渗透压浓度,当渗透压小于900 mOsm/L时,建议经外周静脉输注,其热量应低于1 kcal/mL;当渗透压大于900 mOsm/L时,建议经中心静脉输注,其热量应大于1 kcal/mL^[15]。本研究中选择输注途径不合理的处方有2张,经查阅患者病历后发现渗透压大于900 mOsm/L未经中心静脉输注。经外周静脉输注营养液时,不仅需要考虑渗透压,还需考虑pH、输注速度、置管位置、置管材料等,避免出现静脉炎^[8]。通常连续超过10 d使用肠外营养时,也需要经中心静脉输注。中心静脉导管输注极易出现相关并发症,其中以感染并发症最常见,包括菌血症、脓毒血症及组织感染^[7]。为降低相关并发症的发生率,对患者实施正确的外周静脉护理、经外周中心静脉置管护理、中心静脉导管护理尤为重要^[6]。

3.5 不足之处

本研究中采用回顾性随机抽样调查法,且调查结果与多篇文献报道相近,具有一定代表性。不足之处在于,由于回顾性分析处方和病历时,不能将信息完全模拟到患者当时的实际状况,结果可能与诸多因素有关,可能存在主观偏差和缺陷。审核肠外营养处方时应重点关注肠外营养液的稳定性和热氮比、糖脂比、丙氨酰谷氨酰胺的浓度。肠外营养药师应加强各科室肠外营养处方的审核和点评,定期总结,并与相关科室沟通,加强医师、营养师、护士的肠外营养知识培训,加强个人的药学和医学专业知识培训,全面提升其专业技能,保障患者合理用药,并提供更优质的药学服务。

参考文献

- [1] 戎佩佩,吴 玥,张 帆,等. 临床药师参与肿瘤内科肠外营养合理应用的实践研究[J]. 肿瘤药学,2019,9(3):504-507.
- [2] GUZMAN M, MANITHODY C, KREBS J, et al. Impaired Gut - Systemic Signaling Drives Total Parenteral Nutrition - Associated Injury[J]. Nutrients, 2020, 12(5):1493.
- [3] 庄建荣,陈 清,黄虹虹,等. 肠外营养液的安全管理[J]. 中国药业,2014,23(13):59-60.
- [4] 王家玲,薛新建,冷 萍,等. 静脉用药不合理医嘱分析[J]. 医药导报,2019,38(2):257-259.
- [5] 李 尧,李晓明,宋艳梅,等. 我院5770份肠外营养医嘱药物稳定性和选药合理性分析[J]. 中国药房,2017,28(20):2754-2757.
- [6] 李 宁,于建春,蔡 威. 临床肠外肠内营养支持治疗学[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2012:36-44,144-152,