

肠外营养液配伍稳定性及相容性的评估方法与研究策略

闫彬*,李颖,庞国勋,靳会欣,董占军#(河北省人民医院药学部,石家庄 050000)



中图分类号 R942 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0892-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.028

摘要 肠外营养是临床营养治疗的重要方法之一,可以改善患者营养摄入和营养状况,改善患者临床结局。全营养混合液由于处方组分复杂多样,患者群体广泛,用药风险较大,其配伍稳定性及相容性一直备受关注,相关领域值得药学工作者不断探索、深入研究。本文参考最新中外文献、指南,结合实际工作经验,针对肠外营养液配伍稳定性及相容性,提出较为明晰的评估方法与研究策略,为开展肠外营养液相关研究提供参考。

关键词 肠外营养液;稳定性;相容性;评估方法;研究策略

Evaluation Methods and Research Strategies for Stability and Compatibility of Parenteral Nutrition Solution

YAN Bin, LI Ying, PANG Guoxun, JIN Huixin, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT Parenteral nutrition is one of the important means of clinical nutrition therapy, which can improve the nutritional intake and nutritional status of patients and improve the clinical outcome of patients. The stability and compatibility of total nutrition mixture have been paid much attention due to the complex and diverse prescription components, the wide range of patients and the high risk of drug use. Related fields are worthy of continuous exploration and in-depth study by pharmaceutical workers. In this paper, by referring to the latest Chinese and foreign literature and guidelines, combined with practical work experience, and aiming at the compatibility stability and compatibility of parenteral nutrition solution, relatively clear evaluation methods and research strategies were proposed to provide reference for related studies on parenteral nutrition solution.

KEYWORDS Parenteral nutrition solution; Stability; Compatibility; Evaluation method; Research strategies

肠外营养(parenteral nutrition, PN)是通过静脉途径为机体提供营养素的临床营养治疗方式,根据有无合用肠内营养,分为完全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)和补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)。为使输入的营养物质在体内获得更好的代谢和利用,降低单用营养素的浓度和渗透压,减少肝肾等器官代谢负荷,减少代谢并发症等,无论 TPN 还是 SPN,在不存在禁忌证时,均应优先采用全营养混合液(total nutrient admixture, TNA)的形式,将各种营养物质按一定比例和规定程序混合于 1 个输液袋后输注,也可使用工业化三腔袋^[1-3]。TNA 成分复杂多样,属于高警示药品^[4-5]。其配伍稳定性及相容性的影响因素众多,配置顺序、电解质、pH、温度、渗透压、光照、输液器材吸附、微生物及与治疗药物配伍等,可导致脂肪乳粒径变大甚至破乳、脂质过氧化、维生素含量降低、不溶性沉淀生成等现象,从而影响 TNA 使用的安

全性与有效性^[3]。近年来,营养制剂品种及生产工艺不断更新,亟需对临床常用制剂开展实验研究,为临床 PN 合理用药提供更多可靠数据支持。本文对肠外营养液配伍稳定性及相容性实用评估方法与研究策略进行了总结。

1 评估方法

1.1 TNA 乳剂体系稳定性及相容性评估

1.1.1 外观、pH 及渗透压监测:TNA 溶液放置后,目视检查是否为乳白色液体,是否有分层、絮凝、挂壁、变色、浑浊和沉淀等现象发生^[6];检测 pH 是否在 6~9 范围内,是否有 pH<5 的现象发生;渗透压是否有明显变化。

1.1.2 Zeta 电位测定:Zeta 电位是微粒表面携带电荷数的量度,是评估脂肪乳剂稳定性的重要指标,通常范围为-50~-30 mV, Zeta 电位绝对值越高,乳粒间静电斥力越大,物理稳定性越好。光散射电泳法测量速度快、分辨率高且适应范围广,是目前测定乳剂 Zeta 电位的主要方法^[7]。

1.1.3 乳粒粒径大小和分布测定:乳粒平均粒径(MDS)以及粒径>5 μm 的乳滴所占百分比(PFAT5)是乳粒粒径大小和分布测定的权威指标,目前而言,相对于目视检查、MDS 和

* 主管药师。研究方向:临床药物与营养合理应用。E-mail: 18630158400@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、医院药学管理。E-mail: 13313213656@163.com

Zeta 电位等, PFAT5 是更加有效的脂肪乳稳定性评估指标^[3]。脂肪乳粒径大小和分布的测定方法见表 1。

表 1 脂肪乳粒径大小和分布的测定方法

Tab 1 Method for determination of particle size and distribution of fat emulsions

考察项目	检测方法	备注
乳粒粒径大小与分布	光阻单粒子光学传感技术(SPOS)	可有效测定>5 μm 大乳粒的比例,适用于 PFAT5 的测定
	动态光散射(DLS)法	样品制备容易,测定速度快,可测定约 0.01~2 μm 粒子,适用于静脉乳剂的测定
	显微计数法	可测 0.2~100 μm 粒子,测定粒子数不少于 600 个,操作相对复杂
	库尔特计数法	可有效测定>0.5 μm 的脂肪乳滴的平均粒径与分布;检测时粒子浓度需较低,最佳稀释浓度因制剂不同需实验测定 ^[8]

注:美国药典, MDS<0.5 μm, PFAT5<0.05%; 中国药典, 90% 的乳滴粒径应<1 μm, 不得有>5 μm 的乳滴。

Note: United States Pharmacopeia, MDS<0.5 μm, PFAT5<0.05%; Chinese Pharmacopeia, 90% of the milk droplet particle size <1 μm, and no milk droplet >5 μm.

1.1.4 不溶性微粒检测:不溶性微粒检测方法主要有目视检查、光阻法和显微镜计数法。加入脂肪乳前,目视检查,无可见异物,观察时长>20 s^[9]。基于光阻法的微粒检测仪可直接检测不含脂肪乳的肠外营养液中的不溶性微粒,如需测定含脂肪乳的 TNA 中的水相沉淀,必须用微粒检测用水进行稀释处理,或者采用显微计数法测定。

1.1.5 生物稳定性评估:可进行无菌检查(《中华人民共和国药典》通则 1101)、热原检查(《中华人民共和国药典》通则 1142)及细菌内毒素检查(《中华人民共和国药典》通则

1143)^[9]。

1.2 TNA 组分及相关物质含量测定

TNA 组分繁多,维生素、氨基酸、多种微量元素、脂质过氧化产物(LPO)丙二醛(MDA)和 4-羟基壬烯酸(HNE)以及可从包材中析出的增塑剂邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)等成分的含量变化均可不同程度反映 TNA 的稳定性与安全性。

1.2.1 含量测定方法:各组分及其相关物质含量测定方法是 TNA 稳定性研究中不可或缺的工具和手段,具体见表 2。

表 2 TNA 各组分及相关物质含量测定方法

Tab 2 Content determination methods of TNA components and related substances

检测对象	检测方法	备注
维生素	高效液相色谱法(HPLC) ^[10-11]	HPLC 法以及 HPLC-MS 法是同时测定复方制剂中多种维生素含量的最佳方法
	高效液相色谱-质谱法(HPLC-MS) ^[12]	
氨基酸	衍生化离子交换色谱法 ^[7,13]	氨基酸分析仪最适合氨基酸总量的测定;HPLC 法适合某一种氨基酸的研究
	HPLC 法 ^[14-15]	
多种微量元素	原子吸收光谱法	MDA 和 HNE 是 2 个强毒力的 LPO,常常作为判断脂质过氧化程度的指标 ^[22-23] ;过氧化值不超过 6.0
	高效液相结合电感耦合等离子体质谱法(HPLC-ICP-MS) ^[16]	
DEHP	HPLC 法 ^[17]	
	HPLC-MS 法 ^[18]	
MDA, HNE	HPLC 法 ^[19-20]	
	滴定法 ^[21]	

1.2.2 注意事项:特殊情况下,治疗药物需要与 TNA 配伍使用,此时药物的含量变化同样需要建立方法进行充分论证^[24-26]。此外,用 HPLC 法对乳剂中成分进行含量测定时,由于直接进针容易造成堵柱,故进针前应使用破乳剂对样品进行破乳处理,高速离心后取上清液^[27]。

2 研究策略

2.1 阳离子适宜浓度及配比范围

由于制剂生产工艺及检测方法不同的限制,阳离子限度尚无定论。通常以一价阳离子<150 mmol/L,二价阳离子<10 mmol/L 作为基本标准^[3]。不能满足临床合理、安全的个体化用药需求,亟需对常用制剂开展相关研究。邓树荣等^[28]通过对对比研究,证明了二价阳离子对 TNA 稳定性影响更大;张文军等^[29]证明,钙离子会导致≥10 μm 的不溶性微粒数增加,乳粒粒径增大;穆殿平等^[30]通过对二价阳离子的考察,提出常用 TNA 处方二价阳离子的浓度应尽量控制在 5.1 mmol/L 内,以确保常温下 24 h 内的物理稳定性;杜珮瑜等^[31]指出,钾离子浓度>50 mmol/L 的处方,其外观、pH 和脂肪乳粒径符合相关规定,但不溶性微粒超标,临床使用需谨慎;Gao 等^[32]的实验结果证明,一价阳离子浓度≤139 mmol/L,常温放置 24 h 脂肪乳 PFAT5 达标,镁离子浓度≥2.7 mmol/L 时放置 6 h 脂肪乳 PFAT5 超标,可能存在隐患。此外,针对临床需求,尚需采用

更多实验方法和实验设计,对多种阳离子共存下不同配比组成进行精细化研究。

2.2 不同氨基酸及葡萄糖适宜浓度范围

氨基酸和葡萄糖制剂的酸度会降低 TNA 的 pH,在新生儿和儿科使用的富含支链氨基酸的氨基酸配方酸性更强,使营养液面临更大的不稳定风险^[13]。谷氨酸和天冬氨酸等酸性氨基酸可能会破坏脂肪乳稳定性。然而,氨基酸也可通过酸碱缓冲能力而具有保护作用,尤其是碱性氨基酸增强静电屏障,从而减少脂肪乳滴聚结。Gao 等^[32]以乳剂 PFAT5 为指标,得出葡萄糖浓度在 10%~25%,氨基酸浓度在 2.5%~4.5%时,浓度变化对配置后肠外营养液脂肪乳稳定性无显著影响。

2.3 探讨脂质过氧化调控因素及监测指标

将氧化不稳定的脂肪乳剂作为 PN 的能量来源,可能促进“原位”氧化,导致活性氧过量产生,进而增加氧化损伤^[33]。影响脂质氧化的主要因素之一是氧的存在,营养袋的材质不同,透氧性不同,并不能构成足够的氧气屏障。此外,维生素 C 和维生素 E 等抗氧化性维生素、多种微量元素、电解质、精氨酸和半胱氨酸、铁剂以及光照、温度等都可能影响脂质过氧化反应^[25-26]。使用 HNE 和 F2α-异前列腺素评估 n-6 多不饱和脂肪酸(PUFA)过氧化水平,使用 HHE 评估 n-3 PUFA 过氧化水平,为了准确评估脂质过氧化,同时测定 n-6 PUFA 和 n-3

PUFA 过氧化水平,以及总脂质和其他氧化产物,得出的结论将更加可靠^[34]。

2.4 单个氨基酸及双肽制剂稳定性考察

影响氨基酸稳定性的因素包括配方中的其他成分、储存和给药时的光照和温度波动、容器中的残余氧以及无菌操作等。由于复方氨基酸制剂在 PN 中表现出化学缓冲特性,其降解产物的危害性或毒性信息不多,通常被视为是稳定的^[13]。然而,单个氨基酸或双肽制剂,如精氨酸、色氨酸、N-乙酰半胱氨酸和丙氨酰谷氨酰胺等在 TNA 中的稳定性尚需探讨与监测^[14]。

2.5 关注钙磷沉淀以外的不溶性微粒

除了钙磷沉淀以外,硫酸钙、草酸钙等溶解度较低,均存在因浓度过高而形成沉淀的风险,因此,在含钙的 TNA 中,硫酸根离子(SO_4^{2-})、草酸根离子($\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$)的浓度需要特别关注。例如,TNA 中维生素 C 与钙剂同时存在时,需要进行维生素 C 降解产物草酸的检测,以及草酸与钙剂兼容的安全浓度的研究;TNA 中硫酸镁与钙剂同时存在时,需探讨配置顺序对不溶性微粒生成的影响,以及 SO_4^{2-} 与 Ca^{2+} 兼容的安全浓度。此外,要对 TNA 中所有制剂性质充分了解,消除形成不溶性沉淀的安全隐患。

2.6 探究不同包材及光照强度的影响

脂肪乳剂可增加聚氯乙烯(PVC)中 DEHP 的溶出,并且 PVC 包材对蛋白制剂胰岛素及维生素等有吸附作用,从而影响其利用。乙烯-乙酸乙酯共聚物(EVA)不含增塑剂 DEHP,并可减少对药物的吸附,现已普遍应用,其缺点是透氧性较强,不能形成足够的氧气屏障^[3,26]。此外,光照会加速多种维生素的降解^[35]。也有研究结果证明,在有紫外线防护与无紫外线防护的 EVA 输液袋中,维生素 C、维生素 B₁ 及维生素 B₆ 的含量均有降低,但无显著差异,且均在药典规定范围内^[36]。相关研究尚需细致深入。

2.7 多种微量元素注射液在 TNA 体系中的配伍研究

多种微量元素注射液用于配制 TNA 时,应当充分考虑配伍相容性,禁止直接加入丙氨酰谷氨酰胺注射液,谨慎加入到一些复方氨基酸注射液中^[37]。现有研究多为多种微量元素注射液与单种制剂配伍研究,在 TNA 体系中的研究较少,且主要是通过脂肪乳滴及不溶性微粒测定,辅以目视检查、pH 和渗透压测定、过氧化物水平和 Zeta 电位测量等方法,以 TNA 整体稳定性侧面反映多种微量元素注射液与 TNA 配伍的稳定性^[38-39]。尚需建立统一可行的直接检测方法。此外,与多种微量元素注射液存在直接配伍禁忌的制剂,通过优化调配方法,能否实现在 TNA 混合液中良好兼容且安全有效,尚需验证。

2.8 完善治疗药物与 TNA 配伍指标数据

TNA 成分复杂,属于高危药品,不推荐将其他治疗药物加入其中^[3]。然而,临床情况复杂,尤其是肿瘤、心力衰竭、重症等特殊患者,为提升药物输注操作方便性,降低患者容量负荷,可能会考虑利用 TNA 作为药物输注载体,或采用 Y 型管方式,利用同一静脉通道将不同药物输注人体进行治疗^[6]。如须治疗药物与 TNA 配伍使用,需要认真评估体系稳定性及各组分有效性,并密切监测不良反应与药理活性^[40]。为此,需要开展

治疗药物与 TNA 配伍稳定性及相容性研究。

Bouchoud 等^[41]通过显微镜观察、目视检查、动态激光散射和激光遮蔽及不溶性微粒检查等方法考察了 25 种药物与含及不含脂肪乳的肠外营养液的相容性。Dettlaff 等^[24]通过考察脂肪乳剂 MDS、Zeta 电位、颜色和受试样品的 pH,采用 HPLC 法测定甲硝唑的含量,证明 TNA 中添加甲硝唑 1 500 mg 具有物理化学相容性和稳定性,5 ℃ 的温度下可储存长达 7 d。刘广宣等^[6,27]通过考察药物与肠外营养液配伍制剂的外观、脂肪乳微粒的平均粒径及变异系数、pH、渗透压,采用 HPLC 法分析混合液中药物含量,得出室温(该研究中未给出室温的具体温度)24 h 内 5-氟尿嘧啶注射液、甲硝唑氯化钠注射与肠外营养液配伍稳定的结论。

3 现状与展望

目前的研究中,TNA 稳定性考察仍以脂肪乳为主要考察目标,评估项目以目视检查、pH 测定、Zeta 电位及平均粒径(MDS)测量为主。尤其是国内研究,罕有应用 PFAT5 作为评估标准,与最新进展^[3,32,42-43]仍有差距,可能与国内大多数机构实验室仪器配置受限有关。国内相关研究数据较为陈旧且不全面,尤其在营养制剂品规不断更新、制备工艺不断改进的背景下,已无法满足临床需求。

TNA 稳定性与相容性数据库尚需完善,例如,同价及不同价阳离子浓度与适宜配比范围仍需细致、定量研究;多种微量元素注射液在 TNA 体系中的稳定性与相容性评估指标尚不完善,其与复方氨基酸反应变色的机制仍需探讨;脂质过氧化影响因素基本明确,然而,监测指标及含量控制仍无定论;治疗药物与 TNA 配伍,研究标准不统一,且较少采用 PFAT5 作为评估脂肪乳稳定性标准,结果可靠性有待进一步验证。肿瘤、心力衰竭、重症及早产儿等特殊患者,因病情需要可能会限制液量、增加 TNA 中某一种营养制剂浓度或占比以及在 TNA 中加入其他治疗药物等,针对此类情况,评估内容应尽可能全面;此外,如何优化肠外营养液配置及使用方法,以保障特殊患者非常规处方肠外营养液使用安全、有效,值得仔细考量、深入研究。只有不断改进评估方法,优化研究策略,才能不断更新数据,为 TNA 临床合理应用提供支持,切实服务临床。

参考文献

- [1] 丛明华. 肠外营养安全管理中国专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(5): 495-502.
- [2] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人补充性肠外营养中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1): 9-13.
- [3] 赵彬, 老东辉, 商永光, 等. 规范肠外营养液配制[J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(3): 136-148.
- [4] ISMP. High-alert medications in acute care settings [EB/OL]. (2018-08-23) [2022-09-22]. <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>.
- [5] 中国药学会. 中国高警示药品推荐目录(2019版)[EB/OL]. (2019-05-27) [2022-09-22]. <https://www.cpa.org.cn/index.php?do=info&cid=75676>.
- [6] 刘广宣, 赵茜, 隋月, 等. 5-氟尿嘧啶与肠外营养液配伍制剂的体外稳定性和体内抗肿瘤活性[J]. 山东医药, 2016, 56(44): 8-11.

- [7] 徐帆, 肖舒文, 曾苏. 肠外营养液稳定性及相容性评价技术研究进展[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(5): 745-754.
- [8] 耿志旺, 何兰, 张启明, 等. 丙泊酚脂肪乳注射液的乳粒检测方法[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(4): 338-343.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1-456.
- [10] 潘瑶, 唐建华, 龙必强, 等. 建立 RP-HPLC 法同时测定复合维生素注射液中 11 种维生素含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(3): 443-449.
- [11] ERTUGRUL S, YUCEL C, SERTOGLU E, et al. Development and optimization of simultaneous determination of fat soluble vitamins by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. Chem Phys Lipids, 2020, 230: 104932.
- [12] 李姮, 李玲, 吴琦, 等. 高效液相色谱-质谱法同时测定复合维生素 B 片中 5 种成分含量[J]. 中国药业, 2022, 31(9): 87-90.
- [13] UNGER N, HOLZGRABE U. Stability and assessment of amino acids in parenteral nutrition solutions[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 147: 125-139.
- [14] SOMMER I, SCHWEBEL H, ADAMO V, et al. Stability of *N*-acetylcysteine (NAC) in standardized pediatric parenteral nutrition and evaluation of *N*, *N*-diacetylcysteine (DAC) formation [J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1849.
- [15] UNGER N, FERRARO A, HOLZGRABE U. Investigation of tryptophan-related yellowing in parenteral amino acid solution: development of a stability-indicating method and assessment of degradation products in pharmaceutical formulations[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 177: 112839.
- [16] SANAAE F, MYSAK T, SANDERSON L, et al. Assessing the physicochemical stability of a compounded neonatal trace element solution[J]. J Pharm Pharm Sci, 2018, 21(1s): 103s-116s.
- [17] 赵婷婷, 岳珍珍, 谭继华, 等. HPLC 法测定一次性输液器中 3 种芳烃类增塑剂在中链和长链脂肪乳注射液中的浸出量[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(8): 1060-1064, 1079.
- [18] 计佩影, 高静华, 顾瑾, 等. 新生儿静脉营养液在聚氯乙烯输液器中的邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯含量测定[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2153-2156.
- [19] KING H M, COSSLETT A G, THOMAS C P, et al. A HPLC method to monitor the occurrence of lipid peroxidation in intravenous lipid emulsions used in parenteral nutrition using in-line UV and charged aerosol detection[J]. Clin Nutr ESPEN, 2018, 28: 96-102.
- [20] ROGULSKA J, OSOWSKA S, KUNECKI M, et al. Antioxidant balance in plasma of patients on home parenteral nutrition: a pilot study comparing three different lipid emulsions [J]. Clin Nutr, 2021, 40(6): 3950-3958.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1403.
- [22] KARTHIGESU K, BERTOLO R F, BROWN R J. Parenteral nutrition and oxidant load in neonates [J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2631.
- [23] BRNIAK W, JACHOWICZ R. Lipid peroxidation in parenteral nutrition admixtures-prooxidative and antioxidative factors, as well as their clinical significance[J]. Farm Pol, 2019, 75(11): 638-647.
- [24] DETTLAFF K, STAWNY M, GOSTY? SKA A, et al. Compatibility of intravenous metronidazole with some all-in-one parenteral nutrition regimens[J]. Nutrition, 2021, 84: 111020.
- [25] TOMCZAK S, STAWNY M, DETTLAFF K, et al. Physicochemical compatibility and stability of linezolid with parenteral nutrition[J]. Molecules, 2019, 24(7): 1242.
- [26] CAMPOS-BAETA Y, SAAVEDRA-MITJANS M, GARIN N, et al. Physicochemical compatibility of dexmedetomidine with parenteral nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(5): 967-972.
- [27] 刘广宣, 简海静, 赵茜, 等. 甲硝唑氯化钠注射液在全肠外营养液中的稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 542-545.
- [28] 邓树荣, 张柳红, 闫丽娜, 等. 电解质对新生儿肠外营养液稳定性的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3493-3495.
- [29] 张文军, 王斌, 曹鹤菁. 钙离子对全静脉营养液稳定性的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2339-2342.
- [30] 穆殿平, 张凤莹, 解晓帅, 等. 不同浓度二价阳离子对全肠外营养液稳定性影响的探讨[J]. 肠外与肠内营养, 2019, 26(1): 50-55.
- [31] 杜珮瑜, 郑雪花, 李晓冰, 等. 不同浓度 K⁺对肠外营养液稳定性的影响研究[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2037-2040.
- [32] GAO S S, FAN J, JIA X L, et al. PFAT5 stability assessment of Lipovenoes MCT in total nutrient admixtures[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(12): 12244-12250.
- [33] MITRUS O, ŻURAW M, LOSADA-BARREIRO S, et al. Targeting antioxidants to interfaces: control of the oxidative stability of lipid-based emulsions[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(11): 3266-3274.
- [34] ZALOGA G P. Narrative review of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation upon immune functions, resolution molecules and lipid peroxidation[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 662.
- [35] REBER E, MESSERLI M, STANGA Z, et al. Pharmaceutical aspects of artificial nutrition[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 2017.
- [36] WATROBSKA-SWIETLIKOWSKA D, MACLOUGHLIN R. The effect of UV-protected ethylene vinyl acetate (EVA) bags on the physicochemical stability of pediatric parenteral nutrition admixtures [J]. Daru, 2019, 27(1): 255-264.
- [37] 石汉平, 方玉, 吕全军, 等. 多种微量元素注射液临床应用中国专家共识(2021)[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(4): 366-373.
- [38] LOBO B W, DA VEIGA V F, CABRAL L M, et al. Influence of the relative composition of trace elements and vitamins in physicochemical stability of total parenteral nutrition formulations for neonatal use[J]. Nutr J, 2012, 11: 26.
- [39] FORCHIELLI M L, BONOLI A, STANCARI A, et al. Do carnitine and extra trace elements change stability of paediatric parenteral nutrition admixtures? [J]. Clin Nutr, 2019, 38(5): 2369-2374.
- [40] 广东省药学会. 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学, 2017, 27(5): 289-303.
- [41] BOUCHOUD L, FONZO-CHRISTE C, KLINGMÜLLER M, et al. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition;

in vitro evaluation[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(3): 416-424.

[42] KLANG M G. PFAT5 and the evolution of lipid admixture stability[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(1 Suppl): 67S-71S.

(上接第 891 页)

体内实验发现,PCP-4 能通过增强免疫细胞功能和诱导细胞凋亡而显著抑制异种移植肿瘤的生长,是天然的抗肝癌药物。

7.3 抗菌、抗炎作用

覃俊媛等^[15]发现,赶黄草水煎液对金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜的生长均有抑制作用,可抑制生物膜的形成,起到良好的抑菌作用。Yu 等^[16]从赶黄草根的石油醚提取物中分离和鉴定出 18 个化合物,通过对其中 12 个化合物进行体外抗炎活性评价,得出 2 种化合物具有较高的抗炎活性。

7.4 其他作用

胡吉蕾等^[17]发现,赶黄草水提取物能显著降低高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病大鼠的血糖水平,改善胰岛素抵抗,其机制可能与其抗氧化作用有关。白雪等^[18]通过阿霉素诱导大鼠建立肾病综合征模型,发现赶黄草总黄酮能够调节肾病综合征模型大鼠体内脂质代谢,改善肾脏对蛋白的滤过,保护损伤的肾脏。徐韶棠等^[19]通过将赶黄草醇提物添加到香肠中,研究其对食物脂质氧化和蛋白质稳定性的影响,发现其有抗氧化、延迟保质期的功效,可作为天然抗氧化剂应用到食品生产中。杜鹤阳等^[20]研制了一款以赶黄草、红枣和菊花为原料的保健袋泡茶,以茶中的总黄酮含量为指标,确定了最佳冲泡工艺,为赶黄草在食品生产中的应用提供了依据。

目前,关于赶黄草的本草考证未见研究,而且赶黄草未被《中华人民共和国药典》收录,现行的 3 个地方标准和 5 个炮制规范,存在标准不统一和质量标准较低的问题,因此,赶黄草质量标准的提升和统一是目前亟待解决的问题。随着现代检测仪器的发展和高精尖技术的介入,新组分和新应用的出现,赶黄草在临床医学中的应用会越来越受到关注。

参考文献

[1] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编[M]. 北京:人民卫生出版社,1975:480.

[2] 《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志,第三十四卷(第二分册)[M]. 北京:科学出版社,1992:2-3.

[3] 叶霄,李钰,孙佩,等. 基于 CNKI 文献分析看中国赶黄草研究进展[J]. 中国农学通报, 2019, 35(17): 138-143.

[4] 李杰,蒋志涛,刘晓燕,等. 赶黄草药理作用及其质量标志物研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 757-760.

[5] NABI F, AHMED J, TAO W L, et al. An updated review on efficiency of *Penthorum chinense Pursh* in traditional Uses, toxicology, and clinical trials[J]. Biomed Res Int, 2023, 2023: 4254051.

[6] 范玲,谢星星,陈立,等. 赶黄草 3 种提取物对小鼠内毒素性

[43] ROSS E L, SALINAS A, PETTY K, et al. Compatibility of medications with intravenous lipid emulsions: effects of simulated Y-site mixing[J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(23): 1980-1985.

(收稿日期:2022-09-23 修回日期:2023-01-14)

肝损伤的保护作用[J]. 中成药, 2019, 41(2): 291-297.

[7] 郑洋,王佳慧,赵铁建. 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(31): 47-52.

[8] 付满玲,姚淮育,侯筱芳,等. 赶黄草总黄酮对乙酰氨基酚致小鼠急性药物性肝损伤的保护作用[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(1): 70-74.

[9] LI X X, ZHAO W W, XIAO M, et al. *Penthorum chinense Pursh*. extract attenuates non-alcoholic fatty liver disease by regulating gut microbiota and bile acid metabolism in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 294: 115333.

[10] 九红,付满玲,刘洪盛,等. 赶黄草醇提物和赶黄草总黄酮对小鼠亚急性酒精性肝损伤保护作用的比较研究[J]. 食品工业科技, 2023, 44(3): 391-397.

[11] MA T T, ZHANG H, LI T X, et al. Protective effect of pinocembrin from *Penthorum chinense Pursh* on hepatic ischemia reperfusion injury via regulating HMGB1/TLR4 signal pathway[J]. Phytother Res, 2023, 37(1): 181-194.

[12] 王润东. 赶黄草的质量评价及抗肝纤维化活性研究[D]. 沈阳:辽宁大学, 2020.

[13] DU Z N, HUANG D D, SHI P J, et al. Integrated chemical interpretation and network pharmacology analysis to reveal the anti-liver fibrosis effect of *Penthorum chinense*[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 788388.

[14] CHEN Y, CHEN P, LIU H P, et al. *Penthorum chinense Pursh* polysaccharide induces a mitochondrial-dependent apoptosis of H22 cells and activation of immunoregulation in H22 tumor-bearing mice [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 224: 510-522.

[15] 覃俊媛,孙晨,彭成,等. 赶黄草水煎液对金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物膜形成的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(1): 54-61.

[16] YU N, WANG J Q, YU X Q, et al. Chemical constituents of the roots of *Eupatorium chinense* and their anti-inflammatory activities [J]. Phytochem Lett, 2022, 48: 11-14.

[17] 胡吉蕾,郑乐愉,唐薇,等. 赶黄草水提物对高脂饮食联合 STZ 诱导的 II 型糖尿病大鼠的降血糖作用[J]. 现代食品科技, 2020, 36(2): 25-31.

[18] 白雪,姚吉强,袁叶飞. 赶黄草总黄酮对肾病综合征大鼠的保护作用[J]. 现代食品科技, 2019, 35(9): 126-131.

[19] 徐韶棠,杨轶滢,王艺瑾,等. 药食同源赶黄草醇提物对中式香肠脂质氧化和蛋白质稳定性的影响及相关性分析[J/OL]. 食品科学: 1-18[2023-01-13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.ts.20221110.1753.012.html>.

[20] 杜鹤阳,詹儒君,徐应丽,等. 赶黄草保健袋泡茶的配方及冲泡工艺优化[J]. 现代食品, 2023, 29(1): 42-47.

(收稿日期:2023-01-14 修回日期:2023-03-15)