

# 一次性使用静脉营养输液袋设计及材质建议

高娜, 贾彧飞, 聂佳琪, 卢文博 (通信作者), 李坎园, 郭琳琳

山东省医疗器械和药品包装检验研究院 (山东济南 250000)

〔摘要〕该研究通过调研目前市场上一次性使用静脉营养输液袋应用现状以及存在的输注风险, 结合 YY 0611-2007《一次性使用静脉营养输液袋》中相关规定与临床应用要求, 提出关于一次性使用静脉营养袋设计与材质的改进措施, 并结合相关行业标准针对营养袋结构型式的改进、药液过滤器及材质的选择给出了具体建议。对生产企业研发合规产品、降低临床使用风险及保障患者用械安全有积极意义。

〔关键词〕一次性使用静脉营养输液袋; 肠外营养; 设计指南; 标准讨论

〔中图分类号〕R94 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕1002-2376(2023)08-0036-04

**Design and Material Improvement Suggestions of Parenteral Nutrient Containers for Single-use** Gao Na, Jia Yufei, Nie Jiaqi, Lu Wenbo (Corresponding Author), Li Kanyuan, Guo Linlin. Shandong Institute of Medical Device and Pharmaceutical Packaging Inspection, Jinan Shandong 250000, China

【Abstract】 This study investigates the current application status and infusion risks of disposable intravenous parenteral nutrient containers in the market, and combines the relevant regulations and clinical application requirements of YY 0611-2007 parenteral nutrient containers for single use to propose improvement measures for the design and material of disposable intravenous parenteral nutrient containers, and to improve the structural type of parenteral nutrient containers in accordance with relevant industry standards. Specific suggestions were given for the selection of liquid medicine filters and materials. It has positive significance for production enterprises to develop compliant products, reduce clinical use risks, and ensure the safety of patient equipment.

【Key words】 Parenteral nutrient containers for single-use; Parenteral nutrition; Design guidelines; Standard discussion

一次性使用静脉营养输液袋(以下简称营养袋)是用于肠外营养输注的专用器械。其搭配相应营养液使用可为胃肠功能严重障碍患者提供机体所需的营养支持, 促进患者康复, 改善预后<sup>[1]</sup>。

营养袋肠外营养输注方式为静脉注射, 而非通过进食或者消化通道, 具体可采用中心静脉导管输注或外周静脉输注方式使营养物质进入人体的血管, 所以一次性使用静脉营养输液器袋为三类高风险医疗器械产品<sup>[2]</sup>。该营养袋与工业化“PN 双腔袋或多腔袋”的不同之处为, 其使用中须在静配中心预先配置全脂肪营养液, 通过该营养袋上的进液管路将氨基酸、脂肪乳、葡萄糖、微量元素等混合液按照药液配置顺序灌注到营养袋中。通过此种静配方式

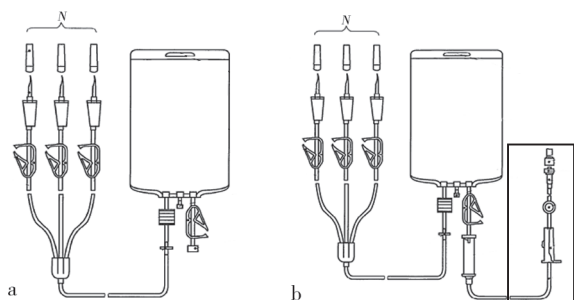
可以实现肠外营养液的个性化定制, 尤其适用危重症患者、特殊患者和低体重早产儿的肠外营养支持。个性化定制药液在临床上应用广泛, 同时对比自配式营养袋的市场占有率也呈现逐年增长的趋势<sup>[3]</sup>。本研究综合目前市场上营养袋现状以及存在的输注风险, 结合 YY 0611-2007<sup>[4]</sup> 临床应用要求探讨一次性使用静脉营养袋的结构型式改进、药液过滤器选择、材质选择, 并根据最新相关标准给出相应建议, 以期降低临床使用风险, 保障患者用械安全。

## 1 营养袋使用现状及输注风险

目前, 市场上主要存在两种结构营养袋, 一种是与输液管路连接一体的营养袋, 一种是不配备输液管路的营养袋(图1)。YY 0611-2007《一次性使用静脉营养输液袋》<sup>[4]</sup> 中规定了两种结构型式的营养袋性能。带输液管路的营养袋输液管

收稿日期: 2022-03-04

路应符合 GB 8368-2018《一次性使用输液器》<sup>[5]</sup>要求,说明输液管路的药液过滤器只能为普通 15 μm 结构型式。营养袋的材质在 YY 0611-2007<sup>[4]</sup>中并未进行探讨,传统的营养袋采用聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 材质,随着医疗器械应用材料的发展,一些新型材料也被应用到营养袋产品中,包括 TOTM 增塑剂的 PVC、乙烯-醋酸乙烯共聚物 (ethylene-vinyl acetate copolymer, EVA) 材质等<sup>[6]</sup>。



注: a 为营养袋不带输注管路; b 为营养袋带输注管路, 框中为输注管路

图 1 营养袋的两种结构型式

输注肠外营养液存在一定的临床风险,这是由于肠外营养液的主要成分为脂肪乳。脂肪乳为用乳化剂和机械力将微小的油滴均匀分散在水相中构成的两相体系,粒径一般控制在 0.4~1 μm<sup>[7]</sup>。人肺部微血管直径约为 5 μm,如果脂肪乳的油滴粒径超过 5 μm,会增加肺栓塞风险,还可能被内皮系统免疫细胞吞噬,造成氧化反应,引发组织损伤。由于营养液中成分复杂,配置顺序操作错误或配置量不当很可能对药物的稳定性造成影响。高声传等<sup>[8]</sup>指出营养液中加入注射用脂溶性维生素后会造成脂肪乳的油滴聚集,不溶性微粒急剧增加,其中大于 10 μm 的不溶性微粒超过标准 10 倍。早在 1994 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 就报道了肠外营养液磷酸钙沉淀致死事件<sup>[9]</sup>。另有研究发现,当肠外营养液中出现大于 5~7 μm 的磷酸钙沉淀时,由肺毛细血管栓塞引起的呼吸衰竭会危及患者生命<sup>[10-11]</sup>。也不能忽略在营养液配制过程中用输液器具带入的颗粒以及药物配制过程中产生的不溶性微粒与大直径脂肪微粒等引发的输注风险。

## 2 一次性使用静脉营养输液袋设计建议

### 2.1 淘汰营养袋体下方的输注管路

#### 2.1.1 带输注管路的自配营养袋市场占有率低

通过调研市场上一次性使用静脉营养输液袋注册证情况,发现其中仅有 20% 不带输注管路,其

余注册证的产品均带有输注管路。不带输注管路的营养袋的市场占比达 90%,这是由于临床的危重症患者、新生儿需要考虑营养液成分的均衡配置,同时满足个性化定制要求<sup>[3]</sup>,从而增加了自配营养袋的需求;同时针对特殊患者、危重症患者、新生儿的营养液输注,一般需要精确控制输液速度和输液流量,且输注时间较长,一般为 16~18 h,而带输注管路的营养袋输注管路不能保持长时输注流量稳定,故临床选用不带输注管路的营养袋时,会在输液接口处配置独立泵用输液器,通过输液泵精确控制流量和速度。

#### 2.1.2 配置微孔过滤输液器输注脂肪乳类营养液

随着医学进步,临床对肠外营养液的输注风险认识也在深入,由于输注脂肪乳可造成肺栓塞等不良事件的增多,在美国《输液治疗实践》中明确指出,使用 1.2 μm 微孔药液过滤器过滤含脂剂的全肠外溶液,减少微生物风险、沉淀以及微粒污染;给药时建议使用具有抗回流和适当报警功能的电子输液泵,方便监测过滤器堵塞导致压力增大膜破裂产生的微粒污染<sup>[12]</sup>。赵彬等<sup>[13]</sup>推荐不含脂肪乳的全肠外营养液使用 0.2 μm 终端药液过滤器,含脂肪乳的全肠外营养液使用 1.2~5.0 μm 终端药液过滤器。WS/T 433-2013《静脉治疗护理技术规范》<sup>[14]</sup>也提出输注脂肪乳剂、化疗药物以及中药制剂时宜使用精密过滤输液器。我们调研中发现,市场上带输注管路营养袋的药液过滤器皆为普通的 15 μm 以上的药液过滤器,不符合临床护理指南要求,存在极大的应用风险,也是临床输注肠外营养液静脉炎多发的原因之一。

#### 2.1.3 带输注管路的营养袋在药物配置过程中易污染下方输注管路

目前,市场上带输注管路营养袋的输注管路包装型式在总包装内为独立包装的型式,见图 2。但由于营养袋袋体与输注管路为一体连接的型式,使输注管路的独立包装不能够完全闭合,图 2 的圆圈处明显可见包装袋的开口。调研中临床静配中心反馈这种结构设计污染风险较高且会干扰静配操作。营养袋需要在静配中心配置多种营养物质,且是大剂量的进液 (最高 3 500 ml),液体会从开口处进入输注管路包装袋从而污染管路内部;同时,输注管路的末端圆锥接头护帽多是开孔处理,以保证灭菌环氧乙烷完全析出,管路内部在营养袋总包装拆开时便已经暴露在污染源中,外部的微生物等其他污染源也会进入输注管路。临床也反映,输注管路

空中悬吊或平放在工作台会干扰静配操作，同时静配好的液体要转至病房输注，而静配中心和病房楼一般相隔一段距离，运输过程中必然也会受到外部环境的污染。

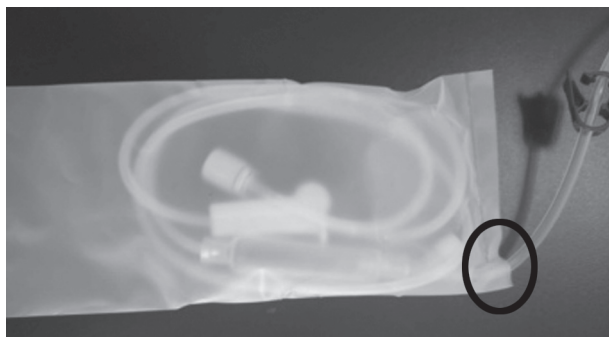


图 2 营养袋输注管路内包装

总之，基于带输注管路营养袋的市场占比量少、输注指南要求及静配中的污染风险，应全面取消带输注管路的营养袋结构型式，临床应严格按照肠外营养输注指南操作，选择微孔药液过滤器输注肠外营养液，以保障临床使用安全，减少不良反应事件的发生风险。

### 2.2 进液管路增加药液过滤器和进气器件结构

进液管路在静配中心完成药物进液后，应从营养袋上拆除。静配中心关注进液速度快慢的同时也需关注进液过程中带来的微粒污染。这些微粒污染，一部分来自贮液容器本身的微粒，另一部分来自穿刺瓶塞带来的落屑<sup>[15]</sup>。配置肠外营养液的脂肪乳、氨基酸、葡萄糖、氯化钠等全部采用胶塞密封，配置一次营养液至少穿刺十几次，而进液管路中增加药液过滤器，能够过滤微粒，避免进入下方管路的药液受到微粒污染，选用 15 μm 普通药液过滤器已经满足过滤穿刺落屑和贮液容器内微粒的要求，在配置过程自动完成药液过滤，使加药穿刺产生的胶塞碎屑在进入袋体前被有效过滤，且不影响配药速度，过滤网与药液不会产生作用，安全无害。

考虑对于硬质容器中药液转移需求，在进液管路中可增加带空气过滤器的进气器件，防止空气中微生物污染。

### 2.3 不建议结构中增加注射件

注射件作为加药部件，一般用于静配中心混药或者临床加药。肠外营养液成分复杂，在静配中心配置完成后，若在临床输注过程中添加营养液成分以外的药品，有可能生成无机磷酸盐或钙盐沉淀，破坏肠外营养液的稳定性，出现脂肪乳

的油滴聚集、破乳等现象，从而危害患者生命安全，所以不建议营养袋结构增加注射件结构，避免在输注过程中加药导致安全风险。但同时考虑到用于新生儿的小剂量营养袋（如 50 ml）输注药物量过少，在配置过程中若通过进液管路进液，残留较多，临床反映小剂量营养液注射件完成配置较为方便。因此，综合考虑以上情况，本研究结合临床应用不建议营养袋保留注射件，但有注射件的产品须明确标注“药物配置完成后，不得再通过注射件加入额外药物”类似字样的提示。小规格带有注射件的营养袋，静配中心需要对注射件进行多次穿刺，且穿刺的注射针比 GB 8368-2018<sup>[5]</sup>规定的 0.8 mm 规格外径要大许多（临床选用规格 ≥ 1.2 mm）。修订 YY 0611-2007<sup>[4]</sup>时，基于产品临床应用风险，可在密封性能上选用大规格注射针、多穿刺试验进行验证，这就对生产企业的产品性能提出了更高要求。

### 3 营养袋的材质建议

调研中发现，目前市场上存在 1 批 PVC 材质营养袋体的注册证产品。YY 0611-2007<sup>[4]</sup>版本中未限制营养袋袋体的材质，但随着国内外研究者对肠外营养输注认知的深入，发现 PVC 材质的营养袋对维生素 A 有较大的吸附作用，维生素 A 长期缺失可导致患者罹患夜盲症<sup>[16]</sup>；对胰岛素的吸附研究试验发现，在模拟自然滴注接近结束时，吸附于袋体的胰岛素出现游离导致浓度增大，约为初始浓度的 6.5 倍<sup>[17]</sup>；PVC 材质输液袋除对胰岛素等药物吸附外，还会析出二乙基邻苯二甲酸，其具有亲脂性，能析出到脂质溶液中，是一种毒性物质<sup>[18]</sup>。《部分工业行业淘汰落后生产工艺装备和产品指导目录》中明确淘汰输液用 PVC 软袋（不包括腹膜透析液、冲洗液用）<sup>[19]</sup>。

PVC 材质的营养袋对于输注多种成分药物混合的全肠外营养液具有药物吸附和二乙基邻苯二甲酸溶出风险，YY/T 0611-2020《一次性使用静脉营养液袋》<sup>[20]</sup>前言中指出 PVC 材料不适用于贮存含脂肪乳的肠外营养液，附录中明确了营养袋的材质选择指南。

EVA 由于不含有增塑剂，依靠分子结构达到良好弹性，生产过程中无添加剂，分子结构类似聚乙烯，对药液低吸附，已作为肠外营养袋的主要原料（目前市场上 9 个注册证产品中有 8 个营养袋袋体使用 EVA 材料加工）。

无论使用何种材料的营养袋，包括现在广泛应

用的 EVA 材质营养袋都有可能与某些特定营养液不相容。对材料的认知随着鉴定技术的发展不断加深, 药物相容性工作也会随着对药物性能的深入了解, 其安全性限值更准确。营养袋选择材料时需在风险评定基础上权衡材料的优缺点, 并满足特定设计和性能要求。

#### 4 讨论

随着个性化定制需求的增加, 自配式肠外营养袋的需求也在随着市场需求的变化呈增加趋势, 不仅表现在临床用量, 在临床不同规格的需求上也呈现出多样化的发展。本研究考虑到肠外营养液输注的复杂性并结合临床输注要求和共识, 建议删除了营养袋袋体下方的输注管路, 进液管路增加药液过滤器和进气器件以减少微粒污染和微生物污染, 提出了不保留注射件或提升注射件的密封性能, 在袋体的材质使用方面, 明确提出 PVC 材料不适宜贮存含脂肪乳的肠外营养液, 最后给出了营养袋的设计和材质建议。

由于肠外营养液涉及的药物种类繁多, 配比复杂, 生产企业应结合袋体材料和结构对其不适用的药液和必要输注方式给出明示, 结合全肠外营养液各药液性能积极研发低吸附或无吸附的新材料制成营养袋产品, 避免添加剂溶出; 同时积极向国家主管部门递交营养袋材料、材料成分、添加剂成分相关证明材料, 并及时跟进行业标准测定方法, 积极探索研究风险指标, 推动整个行业的发展, 保障用械安全。

#### [参考文献]

[1] 吴国豪. 实用临床营养学(精)[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006.

[2] 沈国平. 医疗器械分类目录查询系统[J]. 中国医疗器械信息, 2018, 24(24): 161-163.

[3] 陈莲珍, 盛名字, 中国医学科学院肿瘤医院药剂科. 医院“自配袋”与工业“多腔袋”肠外营养液的评价[C]. 2012年北京医学会肠外肠内营养学分会学术年会. 2012年北京医学会肠外肠内营养学分会学术年会论文集. 北京: 北京医学会, 2013.

[4] 国家食品药品监督管理局. YY 0611-2007一次性使用静脉营养输液袋[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.

[5] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国标准化委员会. GB 8368-2018一次性使用输液器重力输液式[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.

[6] 王志恒, 邱博, 杨浩天, 等. 不同材质营养袋中全肠

外营养液维生素 C 稳定性考察[J]. 中国药业, 2021, 30(7), 30-34.

[7] 肠外营养临床药学共识(第二版)[J]. 今日药学, 2017, 27(5): 289-303.

[8] 高声传, 刘莹, 张萍萍, 等. 全肠外营养液中不溶性微粒的考察[J]. 解放军药学学报, 2014(1): 52-54.

[9] Lumpkin MM. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition[J]. American Journal of Hospital Pharmacy, 1994, 51(11): 1427.

[10] Driscoll DF. Total Nutrient Admixtures: Theory and Practice[J]. Nutrition in Clinical Practice Official Publication of the American Society for Parenteral & Enteral Nutrition, 1995, 10(3): 114.

[11] None. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations: National Advisory Group On Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition Approved By a.S.P.E.N. Board of Directors January 17, 1997[J]. Journal of Parenteral & Enteral Nutrition, 1998, 22(2 Suppl): 49-66.

[12] 李春燕. 美国 INS2016 版《输液治疗实践标准》要点解读[J]. 中国护理管理, 2017(2).

[13] 赵彬, 老东辉, 商永光. 规范肠外营养液配制[J]. 中华临床营养杂志, 2018, 26(3): 136-148.

[14] WS/T 433-2013, 静脉治疗护理技术操作规范[S].

[15] 赵春芝. 一次性静脉营养输液袋结构的改进[J]. 中国误诊学杂志 2010, 10(17), 4257-4257.

[16] Ashmeade TL, Wiener D, Barness LA, et al. Transcutaneous absorption of vitamin A in newborn rats[J]. Biology of the Neonate, 2000, 78(4): 304-307.

[17] 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, 28(19): 1634-1638.

[18] 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]. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 262(1-2): 83-91.

[19] 余雯. 工信部制定《部分工业行业淘汰落后生产工艺装备和产品指导目录》[J]. 橡胶科技市场, 2011, 9(3): 43.

[20] 国家药品监督管理局. YY/T 0611-2020 一次性使用静脉营养输液袋[S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.