

供试液体积, 进而计算出不同时刻的剩余药量。

肠腔中供试液的流速对药物吸收也有影响, 流速过大, 会改变生物膜的生理状态, 加快药物吸收, 使试验结果偏高, 因此试验时要控制供试液的流速, 一般以 $0.5\sim 2.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 为宜, 本试验选择回流液流速为 $2.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 进行试验。

由于不同浓度的丹参素在整个肠段均有吸收, 且吸收速率无明显差异。因此, 本研究结果提示含丹参素的中药可制成缓释、控释制剂。针对丹参素或含有丹参素的中药, 可根据疾病发作时间特点的需要, 还可以考虑制成迟释型的脉冲释药系统, 以保证在特定时间、特定部位使药物最大化吸收。

REFERENCES

- [1] SHU J J, LI F, DONG Y F, et al. Progress on the pharmacological actions and mechanism of Danshensu [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2012, 30(4): 266-268.
- [2] YUAN H J. Recent progress in the study of pharmacological effect of Danshensu [J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2006, 26(5): 604-606.
- [3] XIA D Y, GUO T, PAN W H. Determination of plasma level of ferulic acid in Xinshu oral liquid by HPLC and its *in vivo* pharmacokinetics in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),

- 2004, 35(1): 36-38.
- [4] FAN X. Study on the intestinal absorption kinetics of pueraris isoflavones in rats [J]. Shanxi J Tradit Chin Med(陕西中医), 2012, 33(6): 750-752.
- [5] ZHANG X R, PAN W S. Studies on the absorptive kinetics of salvianic acid A in rats' small intestines *in vivo* [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2002, 19(1): 14-16.
- [6] MA H D, GUO T, HE J. Rat intestine absorption characteristics of protopine and tetrahydropalmatine in extracts of *Corydalis Decumbentis* Rhizoma [J]. Her Med(医药导报), 2011, 30(9): 1125-1129.
- [7] FAN X Y, LI J, WANG W, et al. The behavioral effects of partial hepatic is chemia-reperfusion injury on postoperative cognitive function in mice [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2011, 46(8): 134-137.
- [8] JIANG M, ZHANG E J. Study on mechanism of intestinal absorption of protocathechualdehyde in rats [J]. J China Pharm(中国药房), 2003, 14(9): 528-530.
- [9] YANG Y, JIANG X H. Study on the intestinal absorption kinetics of tanshinone II A in rats [J]. West China J Pharm Sci(华西药科学杂志), 2002, 17(4): 246-248.
- [10] HE S F, SUN Y B, XU L, et al. Intestinal absorption of *Ainsliaea fragrans* extract by mass balance analysis [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2012, 29(7): 546-550.
- [11] ZHONG L, LAI Q Y, XIAN D, et al. Study on the intestinal absorption kinetics of cyclovirobuxinum-D in rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2011, 22(10): 2476-2477.

收稿日期: 2013-06-08

重组人血管内皮抑制素在静脉输液中的稳定性研究

虞希晨, 寿军, 周权* (浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 考察重组人血管内皮抑制素注射液(思度)在静脉输液中的稳定性, 为临床合理用药提供依据。方法 模拟临床给药剂量和给药时间, 采用高效液相色谱法测定重组人血管内皮抑制素注射液在聚氯乙烯(PVC)输液袋、非 PVC 输液袋及全自动注药泵中不同温度、不同时间点的药物浓度。结果 在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 重组人血管内皮抑制素注射液在 PVC 和非 PVC 氯化钠输液中至少保持稳定 4 h, 在全自动注药泵中 48 h 内保持稳定。结论 在临床实践中, 重组人血管内皮抑制素注射液以 PVC 和非 PVC 材质的 0.9%氯化钠注射液 500 mL 静脉点滴 2 h 或全自动注药泵(250 mL)恒速给药 24 h, 从药品稳定性角度讲是可行的。

关键词: 重组人血管内皮抑制素; 稳定性; PVC 输液袋; 非 PVC 输液袋; 全自动注药泵

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)12-1299-04

Stability Study of Endostatin in PVC, Non-PVC Infusion Bags and Drug Infusion Pumps

YU Xicheng, SHOU Jun, ZHOU Quan* (Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

基金项目: 浙江大学科研项目(H20101641)

作者简介: 虞希晨, 男, 硕士生, 临床药师 Tel: (0571)87783615 E-mail: 181204465@qq.com
药师, 硕士 Tel: (0571)87784615 E-mail: zhouquan142602@zju.edu.cn

*通信作者: 周权, 男, 博士, 主任

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the stability of endostatin in PVC infusion bags, non-PVC infusion bags and drug infusion pumps. **METHODS** In a simulated clinical situation, endostatin was undergone appropriate dilution with 0.9% sodium chloride injection in PVC infusion bags, non-PVC infusion bags or drug infusion pumps. Then high-performance liquid chromatography (HPLC) was employed to determine endostatin concentrations at 0, 1, 2, 4 h or 0, 4, 8, 16, 24 h under 25 °C or 37 °C. **RESULTS** Endostatin could keep stable in PVC infusion bags or non-PVC infusion bags for at least 4 h, and remained stable for 48 h in drug infusion pumps under 25 °C or 37 °C. **CONCLUSION** In clinical practice, it is appropriate to administer endostatin by intravenous dripping or via automatic infusion pumps from the perspective of drug stability. **KEY WORDS:** Endostatin; stability; PVC infusion bags; non-PVC infusion bags; drug infusion pumps

重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)是 2006 年 8 月上市的全球首个血管内皮抑制素抗癌新药。它通过抑制形成血管的内皮细胞的迁移,抑制肿瘤新生血管的生成,阻断肿瘤细胞的营养供给,从而达到抑制肿瘤增殖或转移的目的^[1]。重组人血管内皮抑制素注射液联合顺铂化疗方案可用于治疗初治或复治的Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌患者。近年来的一系列研究也表明,重组人血管内皮抑制素注射液对肝癌、腺癌、胃肠癌等多种癌症均具有良好的抗肿瘤活性。

随着输液治疗的普遍应用,输液方式经历了从开放式、半开放式到全封闭式的发展过程,而输液器随之由开始的玻璃瓶,到聚氯乙烯(PVC)软袋、到聚丙烯、聚乙烯(PP/PE)硬塑料瓶,直至目前世界上最为先进、且完全符合环保的非 PVC 复合膜软袋。然而,在实验室研究和临床实践中发现某些药物与塑料内膜会发生反应或者是物理吸附,从而影响了输液的质量,增加了临床用药的不安全因素。因此,药物在输液袋中的稳定性引起了广泛关注^[2-4]。另一方面,全自动注药泵是一种设定容量,以连续、精确的方式为患者输液的装置,具有智能化程序控制、不受温度及体位影响、流速稳定精确等特点。但目前关于药物在注药泵中的稳定性研究却鲜有报道。重组人血管内皮抑制素注射液说明书中的用法用量:一支重组人血管内皮抑制素注射液(15 mg)稀释于 500 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注。小鼠模型研究表明,重组人血管内皮抑制素注射液若持续给药,可提高抗肿瘤疗效^[5]。笔者所在医院最近在进行一项重组人血管内皮抑制素注射液注药泵恒速给药的临床研究,用法用量为一支重组人血管内皮抑制素注射液(15 mg)稀释于 250 mL 0.9%氯化钠注射液,置全自动注药泵恒速 24 h 静脉注射。为确保重组人血管内皮抑制素注射液在临床使用中的安全有效,本实验采用高效液相色谱法对重组人

血管内皮抑制素注射液在 PVC 输液袋、非 PVC 输液袋及全自动注药泵中的稳定性进行了研究。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

Agilent 1100 型高效液相色谱仪: G1322A 脱气机, G1311A 四元泵, G1329A 自动进样器, G1316A 柱温箱和 G1315B 二极管阵列检测器(美国 Agilent 公司); AB104-S 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多); 爱朋 ZZB-300 型全自动注药泵(爱普医疗器械有限公司)。

重组人血管内皮抑制素注射液(山东先声麦得津生物制药有限公司,规格: 15 mg: 3 mL,批号: 201202006); 乙腈和三氟乙酸(TFA)均为美国默克产品; 水为双蒸水。

1.2 色谱条件

色谱柱: Agilent Zorbax SB-C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相 A: 0.05% TFA 水溶液; 流动相 B: 0.05% TFA 乙腈溶液, 梯度洗脱: 0~1 min: A 64%; 1~17 min, A 64%→47%; 17~22 min, A 47%→64%; 流速: 1.3 mL·min⁻¹; 检测波长: 214 nm; 柱温: 25 °C。进样量: 100 μL。

1.3 标准曲线

精密量取重组人血管内皮抑制素注射液 2 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 加 0.9%氯化钠注射液稀释至刻度, 配成 100 μg·mL⁻¹的重组人血管内皮抑制素对照品储备液, 置 2~8 °C 冷藏。精密量取该储备液适量, 加 0.9%氯化钠注射液稀释成系列浓度的对照品溶液(终体积为 1 mL), 重组人血管内皮抑制素浓度分别为 15, 20, 30, 40, 50, 80, 100 μg·mL⁻¹。按“1.2”项下色谱条件进样, 记录色谱图, 按峰面积计, 以外标法定量。以浓度(c)为横坐标, 峰面积(y)为纵坐标, 计算回归方程。

1.4 精密度和准确度

精密量取重组人血管内皮抑制素储备液适量, 加 0.9%氯化钠注射液稀释成高中低浓度的标

准溶液(20, 40, 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。按 1.2”项下色谱条件进样, 平行测定 6 份, 连续测定 5 d。准确度以浓度测定值与实际值的相对误差(RE/%)表示, 精密度以浓度测定值的相对标准偏差(RSD/%)表示。

1.5 方法回收率

将高、中、低浓度的重组人血管内皮抑制素对照品溶液(20, 40, 80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)分别进样, 每个浓度平行测定 6 份, 记录峰面积。按标准曲线求得浓度测定值, 测定值与实际值之比即为方法回收率。

1.6 重组人血管内皮抑制素注射液在不同条件下的稳定性考察

①取重组人血管内皮抑制素注射液(15 mg: 3 mL)1 支, 分别加至 0.9%氯化钠注射液输液袋(规格 500 mL, PVC 材质)和 0.9%氯化钠注射液输液袋(规格 500 mL, 非 PVC 材质), 终浓度为 30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (临床常规使用剂量)。平行操作 3 份。于 25 $^{\circ}\text{C}$ 或 37 $^{\circ}\text{C}$ 下, 分别于 0, 1, 2, 4 h 取样, 以 HPLC 测定重组人血管内皮抑制素注射液浓度。

②取重组人血管内皮抑制素注射液(15 mg: 3 mL)1 支, 加至爱朋注药泵内。重组人血管内皮抑制素注射液以 0.9%氯化钠注射液稀释至 250 mL, 浓度约为 60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (临床常规使用剂量)。平行操作 3 份。泵流速为 11 $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$, 分别于 0, 4, 8, 16, 24, 48 h 取样, 以 HPLC 测定重组人血管内皮抑制素注射液浓度。

1.7 数据处理

实验数据以 Microsoft Excel 2007 处理; 统计分析以 SPSS PASW Statistics 18 计算; 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 色谱方法确证

通过与空白 0.9%氯化钠注射液在 PVC 输液袋、非 PVC 输液袋及注药泵中的色谱图比较, 发现色谱方法专属性好。无杂质峰干扰重组人血管内皮抑制素注射液的测定, 重组人血管内皮抑制素注射液的保留时间 t_R 为 8.8 min。重组人血管内皮抑制素注射液在 15~100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好, 回归方程为 $y=75.29x-264.2(r=0.9991)$ 。高中低 3 浓度的日内精密度(RSD)均 $\leq 1.57\%$, 日间精密度在 1.2%~3.0%之间。重组人血管内皮抑制素注射液的方法回收率分别为 $(93.4 \pm 0.69)\%$ (20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、 $(101.2 \pm 0.30)\%$ (40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)、 $(97.2 \pm$

0.15)% (80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) , 实验结果符合要求。

2.2 稳定性

重组人血管内皮抑制素注射液在 PVC 输液袋、非 PVC 输液袋及爱朋注药泵中的稳定性考察结果见表 1。结果经 t 检验比较均无显著性差异 (P 均 > 0.05), 表明重组人血管内皮抑制素注射液在考察条件下稳定。

表 1 重组人血管内皮抑制素注射液在输液袋中的稳定性考察($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Results of stability of Endostatin in infusion bags ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

介 质	温度/ $^{\circ}\text{C}$	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$			
		0 h	1 h	2 h	4 h
PVC 输液袋	25	34.0 $\pm$ 2.1	33.8 $\pm$ 3.1	33.8 $\pm$ 2.1	34.0 $\pm$ 3.2
	37	35.4 $\pm$ 3.1	33.2 $\pm$ 2.1	34.0 $\pm$ 2.2	32.3 $\pm$ 2.6
非 PVC 输液袋	25	35.3 $\pm$ 3.1	34.9 $\pm$ 2.1	35.0 $\pm$ 2.4	34.7 $\pm$ 1.2
	37	34.7 $\pm$ 2.0	33.6 $\pm$ 2.4	33.7 $\pm$ 1.1	33.6 $\pm$ 0.9

表 2 重组人血管内皮抑制素注射液在爱朋自动注药泵中的稳定性($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Stability of Endostatin in Aipeng automatic drug infusion pumps($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

温度/ $^{\circ}\text{C}$	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$					
	0 h	4 h	8 h	16 h	24 h	48 h
25	68.4 $\pm$ 4.1	65.5 $\pm$ 5.1	65.0 $\pm$ 5.0	64.5 $\pm$ 6.1	65.8 $\pm$ 4.3	64.6 $\pm$ 6.8
37	67.3 $\pm$ 5.1	64.4 $\pm$ 3.2	62.5 $\pm$ 5.3	64.5 $\pm$ 5.1	63.34 $\pm$ 6.3	64.0 $\pm$ 7.0

3 讨论

重组人血管内皮抑制素为生物大分子药物, 相对分子量约为 21 000。文献报道的浓度测定方法有 ELISA^[6]和 HPLC^[7-8]。从经济性考虑, 本研究采用 HPLC。实验中发现, 流动相中添加 TFA, 可以明显改善峰形, 这是由于三氟乙酸与蛋白质中的正电荷和极性基团相结合, 减少了极性保留所致。王敏娟等^[8]研究了重组人血管内皮抑制素溶液的聚集稳定性, 发现 4, 25 $^{\circ}\text{C}$ 下放置 108 h 后溶液仍基本稳定, 37 $^{\circ}\text{C}$ 下 36 h 溶液发生了聚集使得浓度下降。

本实验考察了重组人血管内皮抑制素注射液在 PVC 输液袋、非 PVC 输液袋及注药泵中的稳定性以及时间、温度对重组人血管内皮抑制素注射液稳定性的影响。结果表明, 无论是室温还是体温条件下, 重组人血管内皮抑制素注射液氯化钠输液在 PVC 输液袋、非 PVC 输液袋中至少稳定 4 h, 在爱朋注药泵中 48 h 稳定。本研究首次为重组人血管内皮抑制素注射液在临床以 500 mL

0.9%氯化钠注射液(浓度 $30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)静脉滴注和以 250 mL 0.9%氯化钠注射液(浓度 $60\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)自动注药泵 24 h 恒速静脉输液的方案提供依据。

REFERENCES

- [1] LUO X H, LIU W. Endostar [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2006, 15(21): 1893-1895.
- [2] WANG Y Q, ZHANG S G, XU T, et al. Chemical stability of cyclophosphamide in glass bottle and PVC infusion bags [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2010, 28(5): 361-362.
- [3] ZHOU Q, ZHU L L. Adsorption of 5 cardiovascular drugs by disposable syringe in intravenous administration via micro-pump [J]. Chin J Clin Pharm(中国临床药学杂志), 2000, 9(5): 301-302
- [4] DU L F, ZHU L L, ZHOU Q. Adsorption of urapidil by disposable syringe in intravenous administration via micro-pump [J]. Her Med(医药导报), 2005, 24(12): 1182.
- [5] KISKER O, BECKER C M, PROX D, et al. Continuous administration of endostatin by intraperitoneally implanted osmotic pump improves the efficacy and potency of therapy in a mouse xenograft tumor model [J]. Cancer Res, 2001, 61(20): 7669-7674.
- [6] KLUBO-GWIEŻDZIŃSKA J, JUNIK R, KOPCZYŃSKA E. Serum endostatin levels in patients with metastatic and non-metastatic well-differentiated thyroid cancer [J]. Endokrynol Pol, 2010, 61(1): 7-12.
- [7] ZHANG HY, HAN Q W, XU Y F, et al. The methods for determining the purity and *in vitro* or *in vivo* activity of recombinant human endostatin [J]. Cancer Biol Ther, 2005, 4(2): 207-212.
- [8] WANG M J, ZHANG H, LU Y, et al. Stability of rh-endostatin and fabrication/release test of rh-endostatin loaded PLGA microspheres [J]. Acad J Second Mil Med Univ(第二军医大学学报), 2009, 30(1): 28-31.

收稿日期: 2012-10-06

前列腺素 E1 对肺心病并心力衰竭患者肺动脉压及心功能的影响

张卓一, 黄小民, 丁黎敏, 陆如凤(浙江省中医院急诊科, 杭州 310016)

摘要: 目的 观察前列腺素 E1(PGE1)对肺心病并心力衰竭患者肺动脉血流动力学参数、血浆脑钠肽及内皮素的影响。方法 将 80 例肺心病患者随机分为 2 组, 对照组予利尿、强心、抗感染、纠正内环境紊乱等传统治疗, 治疗组在传统治疗基础上给予 PGE1 静滴, 疗程 10 d。比较治疗前后 2 组患者心率(HR)、呼吸频率(R)、收缩压(SBP)、舒张压(DMP)、尿量(UV)的临床指标, 肺动脉收缩压(SPAP)、肺动脉平均压(MPAP)、肺动脉舒张压(DPAP)、左室射血分数(LVEF)及心输出量(CO)的心脏超声检查结果, 动脉血氧分压、二氧化碳分压 $[p(\text{CO}_2)]$ 、血浆 BNP、内皮素-1(ET-1)的实验室指标间的区别。结果 治疗后, 2 组 UV 明显增多, SPAP、MPAP、DPAP、BNP 和 ET-1 明显降低, 治疗组与对照组比较, 差异有统计学意义($P>0.05$)。结论 PGE1 对肺心病心力衰竭患者有显著疗效, 能显著降低肺动脉压力, 改善心力衰竭, 可保护血管内皮功能及降低 BNP 值。

关键词: 前列腺素 E1; 肺心病; 心力衰竭; 超声心动图; 脑钠肽; 内皮素

中图分类号: R972.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)12-1302-04

Effect of Prostaglandin E1 on Pulmonary Artery Pressure and Heart Failure Patients Cardiac Function in Patients with Pneumocardial Disease Complicated Cardiac Failure

ZHANG Zhuoyi, HUANG Xiaomin, DING Liming, LU Rufeng(Emergency Department of Zhejiang Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate clinical therapeutic effects of prostaglandin E1(PGE1) on hemodynamics and plasma BNP, ET-1 in cor pulmonale with heart failure and pulmonary hypertension. **METHODS** Eighty patients with cor pulmonale were randomly divided into treatment group($n=40$, PGE1, 10 days, iv drip add conventional therapy including diuretic, enhancing myocardial contractility, anti-infection, correction of electrolyte and acid-base balance) and control group($n=40$, conventional therapy). The changes of clinical manifestation such as heart rate(HR), respiratory rate(R), systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DMP), urine output(UV), cardiac ultrasound results, arterial partial pressure of oxygen $[p(\text{O}_2)]$, carbon dioxide partial pressure $[p(\text{CO}_2)]$, plasma BNP, endothelin-1(ET-1) were measured before and after treatment. **RESULTS**

作者简介: 张卓一, 女, 硕士, 副主任医师 Tel: 13858190336 E-mail: zhangzhuoyi701213@163.com