

卡铂按不同AUC给药对晚期卵巢上皮癌患者药动学参数的影响

杜春双^{1*}, 焦建杰², 包乐纹³, 王晨¹, 宋晓坤¹, 娄建石^{3#}(1.天津医科大学附属肿瘤医院药学部, 天津 300060; 2.天津医科大学基础医学院药理教研室, 天津 300070; 3.天津医科大学附属肿瘤医院妇瘤科, 天津 300060)

中图分类号 R917;R737.31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2637-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.16

摘要 目的:为指导卡铂的合理使用和个体化治疗提供参考。方法:采用高效液相色谱-紫外法。色谱柱为Kromasil C₁₈柱,流动相为H₂O,柱温为30℃,流速为1 ml/min,检测波长为230 nm,进样量为50 μl。选择符合条件的晚期卵巢上皮癌患者10例,均分为两组,分别使用两种剂量卡铂(AUC=4或AUC=6)联合紫杉醇进行化疗;以尿苷为内标物,测定血浆中卡铂的质量浓度,绘制药-时曲线,计算两组药动学参数。结果:血浆中卡铂检测质量浓度在1.56~100 μg/ml范围内同卡铂与内标物峰面积之比呈良好的线性关系($r=0.999\ 0$);卡铂平均相对回收率为98.91%,RSD=3.96%($n=5$);两种给药剂量下的单次给药计算出的卡铂的药动学参数AUC_(0-t)、AUC_(0-∞)、MRT_(0-t)、VRT_(0-t)、 c_{max} 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:本研究建立的体内卡铂血药浓度测定方法准确、快速、简便;卡铂药动学参数与剂量相关,AUC=6时卡铂在体循环中的血药浓度更高。

关键词 卡铂;药-时曲线下面积;卵巢上皮癌;药动学

Effects of Carboplatin Administration on Pharmacokinetic Parameters according to AUC in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients

DU Chun-shuang¹, JIAO Jian-jie², BAO Le-wen³, WANG Chen¹, SONG Xiao-kun¹, LOU Jian-shi³(1.Dept. of Pharmacy, Tumor Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China; 2.Dept. of Pharmacology, Basic Medical School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3.Dept. of Gynecological Tumor, Tumor Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To guide rational drug use and individual therapy with carboplatin. METHODS: HPLC-UV assay was developed. The determination was performed on Kromasil C₁₈ column with mobile phase consisted of H₂O at flow rate of 1 ml/min. The detection wavelength was set at 230 nm and sample size was 50 μl. 10 patients with advanced epithelial ovarian cancer were treated with different doses of carboplatin (AUC=4 or 6) plus paclitaxel, respectively, with 5 patients in each group. Using uridine as internal standard, the plasma concentration of carboplatin was determined to draw C-T curve and calculate pharmacokinetic parameters of 2 groups. RESULTS: The plasma concentration of carboplatin presented a good linear correlation within the range 1.56-100 μg/ml ($r=0.999\ 0$). The relative recovery of carboplatin was 98.91%, RSD=3.96% ($n=5$). Pharmacokinetic parameters of carboplatin was calculated after single administration with 2 kinds of drug dosage, and AUC_(0-t), AUC_(0-∞), MRT_(0-t), VRT_(0-t) and c_{max} were significantly different between 2 groups ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Established method is accurate, rapid and convenient. The pharmacokinetic parameters of carboplatin are dose-related. Carboplatin get a high plasma concentration in the condition of AUC=6.

KEY WORDS Carboplatin; AUC; Epithelial ovarian cancer; Pharmacokinetics

- [1] 相彩霞,唐云芳,黄新园,等.双黄连口服液、利巴韦林单用联用治疗小儿急性上呼吸道感染疗效对比研究[J].中华中医药学刊,2013,31(4):937.
- [2] 李娟.莲花清瘟胶囊对流行性感合并支气管炎的疗效分析[J].光明中医,2011,26(12):71.
- [3] 杨立波,季振慧,高学东.莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒Ⅱ期临床研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(4):290.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会.流行性感冒临床诊断和治疗指南:草案[J].中华结核和呼吸杂志,2002,25(2):66.
- [5] 何炜,郑彬,李向禹,等.莲花清瘟颗粒治疗EV71手足口病疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2013,23(2):152.
- [6] 张伟,孟芸.莲花清瘟颗粒治疗感冒100例[J].中医研究,2013,26(2):20.
- [7] 卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].1995:74-76.
- [8] 莫红缨,柯昌文,郑劲平,等.莲花清瘟胶囊体外抗甲型流感病毒的实验研究[J].中药新药与临床药理,2007,18(1):5.
- [9] 周丽.双黄连口服液治疗小儿急性上呼吸道感染疗效观察[J].广西医科大学学报,2000,17(4):737.
- [10] 庞学智,马启林,郑红霞.莲花清瘟胶囊等综合治疗甲型H1N1流感疗效观察[J].中国现代医生,2010,48(10):44.

(收稿日期:2013-03-21 修回日期:2013-05-28)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析、临床药学。电话:022-23340123-5622。E-mail: duchunshuang@gmail.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:心血管药理学、临床药理学、药物代谢。E-mail: jianshilou@126.com

卵巢癌是女性生殖器官常见的肿瘤之一,其中卵巢上皮癌(EOC)占卵巢恶性肿瘤的85%~90%。由于该病起病隐匿,初诊时约70%的病例已属晚期,从而易错过最佳治疗时机^[1-2]。卡铂联合紫杉醇是晚期EOC的标准一线化疗方案。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐卡铂按AUC给药^[3],然而目前临床上虽已有部分医师按照AUC给药,但是普遍AUC值偏小。为进一步了解卡铂在体内的药动学特性,笔者对本医院晚期EOC患者按照Calvert公式给药后的药动学数据进行研究,为指导卡铂在临床合理用药和个体化治疗提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1100型高效液相色谱仪,包含G1379A型在线脱气机、G1311A型四元泵、G1329A型自动进样器、G1316A型柱温箱、DAD G1315B型二极管阵列检测器(美国安捷伦公司);AB 135-S型十万分之一分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司);520A型pH计(美国ORION公司);K-550-GE型混旋器(美国Scientific Industries公司);TGL-16G型离心机(上海安亭科学仪器厂);KQ-100B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);小型三用水箱(北京市医疗设备厂);AP-99085型减压抽滤泵(天津自动化科学设备有限公司);YKH-3型液体快速混合器(江西医疗器械厂);微量加样器(德国Eppendorf公司);SC-278型立式冷藏柜(青岛海尔公司)。

1.2 药品与试剂

卡铂对照品(齐鲁制药有限公司,批号:J902004CCs);尿苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:887-200202);卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,规格:100 mg:10 ml,批号:9040062ES);甲醇(色谱纯,天津市康科德科技有限公司);氢氧化钠、硫酸锌、高氯酸(分析纯,天津市康科德科技有限公司);三氯甲烷(分析纯,天津市富宇精细化工有限公司);去离子水(自制)。

2 方法与结果

2.1 病例入选及排除标准

入选标准:(1)经病理学或细胞学确诊的EOC患者,均接受过卵巢肿瘤切除术;(2)女性,年龄40~50岁,预计生存期>6个月;(3)无同时发生的其他恶性肿瘤;(4)具有正常的骨髓功能,化疗前患者白细胞计数(WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数(PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) $\geq 100 g/L$;(5)具有正常的肝、肾功能,血天冬氨酸氨基转移酶(AST) $\leq 60 U/L$,血总胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限,血肌酐(Scr) $\leq 110 \mu mol/L$,尿素氮 $\leq 7.1 mmol/L$;(6)一般状况(ECOG)评分为0~1分,方案依从性好。

排除标准:(1)先前已使用过包括CBP方案(环磷酰胺+平阳霉素+卡铂/顺铂)化疗在内的针对EOC的系统性或局部性治疗;(2)伴有未控制的肺部疾病、严重感染、活动性消化道溃疡需要治疗、凝血功能障碍性疾病、严重未控制的糖尿病、结缔组织病或骨髓功能抑制等疾病,不能耐受新辅助化疗及相关治疗;(3)以往有充血性心功能衰竭、未控制或症状性心绞痛、心律失常或心肌梗死史,或者有难控制的高血压[收缩压 $> 180 mm Hg$ ($1 mm Hg=0.133 kPa$)或舒张压 $> 100 mm Hg$];(4)任何原因引起的外周神经病变超过1度;(5)哺乳期和妊娠期妇女;(6)目前或最近(入组前30 d内)使用另一种研究药物或参加另一项研究;(7)因患精神病或其他原因不能依从治

疗;(8)已知对治疗方案的任何药物有严重过敏史^[4-5]。

筛选出符合卡铂化疗条件的晚期EOC患者10例。所有患者均签署知情同意书,且研究方案经伦理委员会批准。患者按年龄大小随机均分为A、B组。

2.2 给药方案

两组患者紫杉醇给药方法均为:剂量 $150 mg/m^2$,按药品说明书指导通过专门的锁骨下静脉通路滴注3 h。A组卡铂给药方法:按照AUC=4方案给药,剂量(Dose) $= AUC \times \{0.85 \times [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}] / (0.818 \times \text{Scr}) + 25\}$,将药物溶于5%葡萄糖注射液500 ml中,连续静脉滴注2 h。B组卡铂给药方法:按照AUC=6方案给药,Dose $= AUC \times \{0.85 \times [(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}] / [0.818 \times \text{Scr}] + 25\}$,将药物溶于5%葡萄糖注射液500 ml中,连续静脉滴注2 h。两组均于第1天静脉输注紫杉醇+卡铂,休息20 d,21 d为一个周期。

2.3 样本采集

于给药前一天采集受试者血液1 ml,作铂(重金属)干扰排除试验^[6],结果显示无干扰时,正式确定为受试者。次日给药后,分别于输注2 h后的0、0.5、1、2、4、8、16、24 h采集血液,每次2 ml,肝素抗凝,待测。

2.4 统计学方法

采用SPSS 11.5统计学软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用DAS 2.1.1药动学软件计算药动学参数。各组药动学参数采用One-Way ANOVA方法进行组间的均值比较;方差齐时采用LSD-*t*检验进行统计推断。检验水平 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2.5 色谱条件

色谱柱:Kromasil C₁₈柱(250 mm \times 4.6 mm,5 μm);流动相:H₂O;柱温:30 $^{\circ}C$;流速:1 ml/min;检测波长:230 nm;进样量:50 μl 。在此色谱条件下,血浆中各种内源性物质均不干扰卡铂的测定。血浆峰与卡铂和内标物尿苷色谱峰完全分离,卡铂保留时间为7.4 min,内标物尿苷保留时间为15.1 min。色谱见图1。

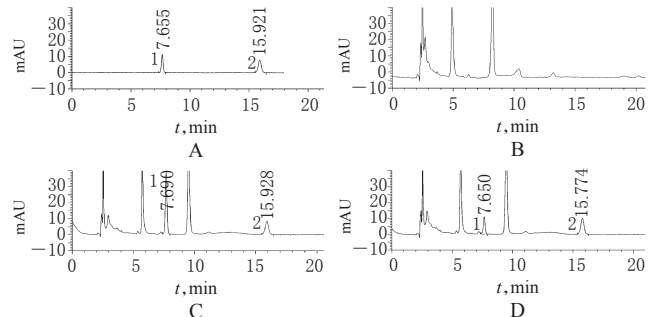


图1 高效液相色谱图

A. 卡铂和尿苷对照品; B. 人空白血浆; C. 人空白血浆+卡铂对照品; D. 血浆样品; 1. 卡铂; 2. 尿苷

Fig 1 HPLC Chromatograms

A. carboplatin and uridine standard pling; B. blank human plasma; C. blank plasma + carboplatin standard; D. plasma sample; 1. carboplatin; 2. uridine

2.6 标准溶液的制备

对照品溶液:精密称取卡铂对照品12.5 mg,置于25 ml量瓶中,加去离子水溶解并定容至刻度,配制成500 $\mu g/ml$ 的对照品溶液,置于冰箱冷藏保存,备用。

内标溶液:精密称取尿苷对照品12.5 mg,置于25 ml量瓶

中,加去离子水溶解并定容至刻度,置于冰箱冷藏保存,备用^[9]。

2.7 样品处理

取血浆 400 μl ,置于 1.5 ml 离心管中,加入内标溶液^[7]20 μl ,摇匀后加入 28% 硫酸锌溶液 100 μl 、三氯甲烷 2.5 ml,漩涡振荡 1 min,于 4 000 r/min 离心 8 min,取上清液 50 μl 直接进样。

2.8 线性关系及最低定量限

精密吸取卡铂对照品溶液适量,加入空白血浆中,配成卡铂质量浓度分别为 1.56、3.12、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的含药血浆,按“2.7”项下方法处理,取上清液 50 μl 进样。以测得的卡铂与内标物峰面积之比(y)对卡铂的质量浓度(x)进行线性回归,得回归方程 $y=11.315 0x-0.276 0$ ($r=0.999 0$)。结果表明,血浆中卡铂检测质量浓度在 1.56~1.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 范围内同卡铂与内标物峰面积之比呈良好的线性关系,最低定量限为 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

2.9 精密度的试验

在空白血浆样品中分别加入不同量卡铂对照品溶液制成低、中、高 3 种质量浓度(3.12、12.5、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)的含药血浆,按照“2.7”项下方法处理,进样,每种质量浓度日内平行测 5 次,连续测定 5 d,计算日内、日间精密度,结果见表 1($c_{\text{理}}$ 指理论上加入后的质量浓度, $c_{\text{测}}$ 指实际测定的质量浓度,下同)。

表 1 卡铂日内和日间精密度

$c_{\text{理}}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	日内			日间		
	$c_{\text{测}}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	$\bar{x}\pm s$, %	RSD, %	$c_{\text{测}}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	$\bar{x}\pm s$, %	RSD, %
3.12	3.27			3.27		
	3.18			3.16		
	2.87	3.08±0.15	5.01	3.03	3.11±0.16	5.26
	3.07			3.21		
	3.01			2.86		
12.5	13.18			13.18		
	12.33			12.56		
	11.98	12.71±0.54	4.26	13.29	12.61±0.62	4.89
	12.87			11.98		
50	13.21			12.03		
	47.12			47.12		
	48.58			49.85		
	49.71	48.15±1.26	2.62	48.83	48.05±1.24	2.58
	48.73			47.02		
	46.62			47.45		

2.10 回收率试验

在空白血浆样品中加入卡铂对照品溶液适量,分别制成低、中、高 3 种质量浓度(3.12、12.5、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)含药血浆各 5 份,按照“2.7”项下方法处理,进行测定,将卡铂与内标物峰面积之比带入回归方程计算相对回收率,计算 RSD,详见表 2。结果,卡铂平均相对回收率为 98.91%,RSD=3.96%。同时,将对照品溶液用流动相直接稀释成低、中、高 3 种质量浓度(3.12、12.5、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)后进样测定峰面积($A_{\text{测}}$),以相对回收率中低、中、高 3 种浓度(3.12、12.5、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)含药血浆经处理后测得的峰面积($A_{\text{理}}$)与其相比,所得比值作为绝对回收率,每个浓度平行 3 份,计算 RSD,详见表 3($c_{\text{测}}$ 指对照品稀释后的质量浓度)。结果,卡铂平均绝对回收率为 78.23%,RSD=3.54%。

2.11 稳定性试验

制备含卡铂(3.12、12.5、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)和内标物的 3 组 15 份血

表 2 卡铂血浆样品相对回收率($n=5$)

Tab 2 Methodology recovery of plasma sample of carboplatin($n=5$)

$c_{\text{理}}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	$c_{\text{测}}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	回收率, %	$\bar{x}\pm s$, %	RSD, %
3.12	3.27	104.81		
	3.18	101.92		
	2.87	91.99	98.72±4.94	5.01
	3.07	98.40		
	3.01	96.47		
12.5	13.18	105.44		
	12.33	98.64		
	11.98	95.84	101.71±4.33	4.26
	12.87	102.96		
	13.21	105.68		
50	47.12	94.24		
	48.58	97.16		
	49.71	99.42	96.30±2.52	2.62
	48.73	97.46		
	46.62	93.24		

表 3 卡铂血浆样品绝对回收率($n=3$)

Tab 3 Absolute recovery of plasma sample of CBP($n=3$)

$c_{\text{理}}(c_{\text{测}})$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	$A_{\text{理}}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	$A_{\text{测}}$, $\mu\text{g}/\text{ml}$	回收率, %	$\bar{x}\pm s$, %	RSD, %
3.12	58.95	78.81	74.80		
	55.15	76.39	72.20	75.04±2.97	3.95
	62.43	79.92	78.12		
12.5	214.26	263.85	81.21		
	228.35	275.16	82.99	80.61±2.72	3.37
	217.84	280.55	77.65		
50	818.98	1015.32	80.66		
	832.75	1035.47	80.42	79.04±2.61	3.30
	763.60	1004.28	76.03		

浆样品溶液,分别考察室温放置(1、2、3 d)的稳定性,结果 3 种质量浓度 RSD 均值分别为 5.21%、5.17%、3.50%;考察长期冻存(-60℃冻存 10、20、30 d)稳定性,结果 3 种质量浓度 RSD 均值分别为 4.74%、4.30%、2.33%;考察冻融(冻融 1、2、3 次)稳定性,结果 3 种质量浓度 RSD 均值分别为 4.08%、3.72%、2.85%。可见,稳定性较好,RSD 均<10%。

2.12 卡铂在体内的药动学参数

取输注卡铂后不同时间点采集的患者血浆,按照“2.7”项下方法处理,取上清液 50 μl 进样测定,记录卡铂峰面积,根据回归方程计算卡铂血药浓度,按照统计学方法处理数据^[8-11]。患者按照 AUC=4 方案给药后,平均最大血药峰浓度为 21.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$,24 h 测定值未能检出或接近最低检出限,超出线性范围,故予以舍弃。患者按照 AUC=6 方案给药后,平均最大血药峰浓度为 36.99 $\mu\text{g}/\text{ml}$,只有 1 例 24 h 测定值超出线性范围。不同 AUC 下输注卡铂后的血药浓度变化见表 4。

根据卡铂各时间点血药浓度,采用药动学软件分别得出卡铂按 AUC=4 和 AUC=6 方案给药时的药动学数据。两组患者的药动学参数比较见表 5。

根据药动学结果发现,两组患者 AUC_(0-t)、AUC_(0-∞)、MRT_(0-t)、VRT_(0-t)、 c_{max} 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。拟合的卡铂平均药-时曲线符合二室模型,两组患者曲线变化总体趋势基本一致,见图 2。

2.13 理论 AUC 与实测 AUC 的比较

A、B 组患者理论 AUC 分别为 4.6 mg·min/ml,而两组患者

表4 不同AUC下输注卡铂后的血药浓度变化

Tab 4 Plasma concentration-time of carboplatin between different AUC

AUC	患者	c, μg/ml							
		0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	16 h	24 h
AUC=4	No.1	22.75	17.26	14.61	12.54	9.88	6.75	3.92	
	No.2	18.82	14.12	11.63	9.79	6.62	3.52	1.73	
	No.3	17.63	14.33	12.58	10.23	7.53	5.04	2.62	
	No.4	21.51	16.86	13.90	10.87	8.21	5.29	1.90	
	No.5	26.81	22.50	18.24	14.83	11.33	8.16	4.31	
	$\bar{x} \pm s$		21.50 ± 3.60	17.01 ± 3.38	14.19 ± 2.54	11.65 ± 2.06	8.71 ± 1.89	5.75 ± 1.77	2.90 ± 1.17
AUC=6	No.1	32.81	28.92	23.36	18.95	14.67	10.23	5.38	2.96
	No.2	27.90	23.53	18.90	15.42	11.28	8.71	4.10	
	No.3	46.63	40.22	35.85	29.66	24.11	18.34	9.28	4.11
	No.4	36.40	30.74	25.30	21.47	17.72	12.95	7.67	3.19
	No.5	41.22	35.52	31.20	26.67	20.89	15.20	8.44	3.70
	$\bar{x} \pm s$		36.99 ± 7.27	31.79 ± 6.37	26.92 ± 6.66	22.43 ± 5.75	17.73 ± 5.04	13.09 ± 3.85	6.97 ± 2.17

表5 两组患者的药动学参数比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of pharmacokinetic parameters between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

参数	A组	B组	P
AUC _(0-t) , mg·min/ml	2.26 ± 0.52	5.19 ± 1.53	0.004
AUC _(0-∞) , mg·min/ml	2.76 ± 0.83	5.87 ± 1.55	0.004
MRT _(0-t) , h	6.48 ± 0.42	8.39 ± 0.94	0.003
MRT _(0-∞) , h	10.14 ± 2.44	11.70 ± 0.57	0.201
VRT _(0-t) , h ²	20.83 ± 2.13	38.09 ± 9.28	0.004
VRT _(0-∞) , h ²	103.27 ± 51.88	128.65 ± 18.69	0.333
t _{1/2z} , h	6.86 ± 1.96	7.95 ± 0.60	0.266
CL _z , L/(h·m ²)	2.60 ± 0.79	1.81 ± 0.52	0.097
V _z , L/m ²	24.11 ± 4.08	20.73 ± 5.81	0.318
c _{max} , μg/ml	21.50 ± 3.60	36.99 ± 7.27	0.003

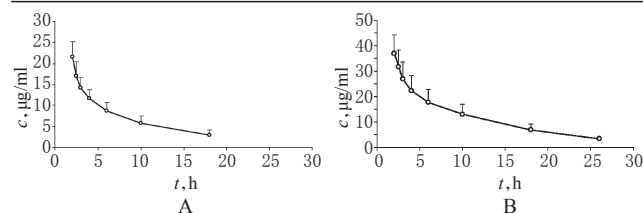


图2 拟合的两组患者药-时曲线

A.AUC=4; B.AUC=6

Fig 2 Plasma concentration-time curves of carboplatin in 2 groups

A.AUC=4; B.AUC=6

实测AUC与理论AUC比较见表6;两组患者经过校正的实测AUC与理论AUC比较见表7。

表6 两组患者实测AUC与理论AUC比较[mg·min/ml]

Tab 6 Comparison of measured AUC and theoretical AUC between 2 groups[mg·min/ml]

组别	实测值					$\bar{x} \pm s$	理论值	实测值/理论值, %
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5			
A组	2.54	1.70	1.95	2.10	3.01	2.26 ± 0.52	4.0	56.6
B组	3.11	7.05	5.28	4.36	6.15	5.19 ± 1.53	6.0	86.5

3 讨论

EOC对化疗敏感,以铂类为基础的化疗对近80%的卵巢癌患者有明显的临床疗效,但其中50%~80%的患者在初治1~2年后复发。因此,如何进一步提高化疗的疗效、延长晚期和复发患者生存期是卵巢癌综合治疗中的一项重要内容。多

表7 两组患者校正后实测AUC与理论AUC比较[mg·min/ml]

Tab 7 Comparison of revised AUC and theoretical AUC between 2 groups[mg·min/ml]

组别	实测值					$\bar{x} \pm s$	理论值	实测值/理论值, %
	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5			
A组	2.79	2.04	2.63	2.54	3.43	2.69 ± 0.50	4.0	67.2
B组	3.87	7.09	5.64	4.72	6.28	5.52 ± 0.98	6.0	92.0

项临床试验^[12-15]表明,紫杉醇联合卡铂的疗效优于紫杉醇联合顺铂,成为晚期卵巢癌标准一线化疗方案。因此,对于卡铂合理应用的研究显得更为重要。

研究剂量与血药浓度间的相关性是进行用药调整的基础,对临床合理用药是十分必要的^[16]。卡铂按不同AUC范围给药,获得的疗效和毒性有一定的差异,故本研究中笔者选择按AUC 3~5的中间值4和AUC 5~7的中间值6两种方案给药后卡铂在人体内的药动学参数进行比较,从而进一步解释疗效和毒性差异的原因。卡铂在体内呈一级消除动力学模型,两组患者的AUC_(0-t)比较,差异有统计学意义(P<0.05),说明药物从开始测定至测定结束这一段时间的AUC,即药物进入血循环的总量显著不同。卡铂进入血液循环后,B组c_{max}=(36.99 ± 7.27) μg/ml, A组c_{max}=(21.50 ± 3.60) μg/ml, B组是A组的1.7倍,AUC实测值B组/A组=2.46,说明B组的血药浓度远远高于A组,即卡铂治疗时剂量越大,血浆游离铂药物浓度越高。因此,在患者可耐受不良反应的前提下,提高卡铂的剂量,药物疗效会达到一个更高的水平。但当AUC>7时,根据Jodrell DI等^[17]的经验,完全缓解率或总有效率无显著增加,而对血小板、白细胞的毒性明显增加,使得患者难以耐受,从而难以发挥药物的治疗作用,故而本试验未再考察AUC>7的情形。

本研究中,A组测定的平均AUC为(2.76 ± 0.83)mg·min/ml, B组为(5.87 ± 1.55)mg·min/ml,两组的实测AUC值均小于理论AUC值,同时较文献^[5,18]报道的药动学参数略低。可能的原因是国产卡铂最小包装单位为100 mg/支,临床在使用过程中采用的是去零取整法,即根据计算量将不足100 mg的剂量舍弃,按照100整数倍配制,故而测定值较理论值偏低。经过剂量校正后,两组AUC实测值与理论值的比值有所提高。B组AUC实测值与理论值的吻合度要高于A组,原因是A组药物在体内清除率高于B组。

AUC是一个可实验室测定的药动学参数,最理想的个体化给药是根据患者测定的卡铂第一周期的AUC,指导下一周期的药量。然而,由于实验条件和医疗资源以及医疗费用等因素使其不可能实现,故而只能通过群体的药动学数据来指导个体化给药。本研究结果证明,按照Calvert公式给药,在患者可耐受的前提下,提高卡铂的剂量,能获得较接近理论值的AUC实测值,从而能更好地发挥疗效。然而,由于本试验的病例数有限,临床疗效未作比较,结果还有待大样本的临床试验进一步证实。

综上所述,本研究建立的体内卡铂血药浓度测定方法准确、快速、简便;卡铂药动学参数与剂量相关,AUC=6时卡铂在体循环中的血药浓度更高。

参考文献

[1] Cannistra SA. Cancer of the ovary[J]. *N Engl J Med*, 1993,329(21):1 550.

[2] Young RH, Scully RE. Differential diagnosis of ovarian tumors based primarily on their patterns and cell types[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2001,18(3):161.

[3] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].7版.北京:人民卫生出版社,2007:582-617.

[4] 高允华,朱玉云.卡铂对肿瘤患者的药物动力学与药效学[J].*中国临床药理学杂志*,1999,8(4):214.

[5] 党和勤,高岩,刘燕琳,等.肿瘤患者静脉滴入卡铂的药动学研究[J].*肿瘤防治杂志*,2005,12(17):1 311.

[6] 张相林,任家佩.国产卡铂和顺铂在兔体内的药物动力学[J].*中国医院药学杂志*,1992,12(9):387.

[7] 李杰,王景萍,周丽莉,等.高效液相色谱法同时测定人血清中卡铂、假尿苷含量[J].*中国药理学杂志*,2005,40(9):691.

[8] Burns RB, Embree L. Validation of high-performance liquid chromatographic assay methods for the analysis of carboplatin in plasma ultrafiltrate[J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2000,744(2):367.

[9] Villarino N, Cox S, Yarbrough J, et al. Determination of carboplatin in canine plasma by high-performance liquid chromatography[J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24 (8) :

908.

[10] 李苏,张力.HPLC法测定血浆中卡铂的AUC[J].*中国临床药理学杂志*,2002,18(4):294.

[11] 黄品芳,刘亦伟,王长连.高效液相色谱法测定人血清卡铂浓度[J].*福建医科大学学报*,2007,41(4):363.

[12] Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2000,18(17):3 084.

[13] Minagawa Y, Kigawa J, Kanamori Y, et al. Feasibility study comparing docetaxel-cisplatin versus docetaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2006,101(3):495.

[14] Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2007,105(2):299.

[15] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(17):3 194.

[16] 宋晓坤,杜春双,巴一,等.两种剂量下血浆中不同形式奥沙利铂的药动学[J].*中国医院药学杂志*,2009,29(12):980.

[17] Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1992,10(4):520.

[18] Lassen U, Molife LR, Sorensen M, et al. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the histone deacetylase inhibitor belinostat administered in combination with carboplatin and/or paclitaxel in patients with solid tumours[J]. *Br J Cancer*, 2010,103(1):12.

(收稿日期:2013-01-03 修回日期:2013-03-07)

国家卫生和计划生育委员会新网站正式上线

本刊讯 2013年6月19日,国家卫生和计划生育委员会网站正式上线运行。李斌主任致辞,崔丽副主任开通新网站。

李斌主任在致辞中指出,国家卫生和计划生育委员会肩负着加强医疗卫生工作,深化医药卫生体制改革,坚持计划生育基本国策,提高出生人口素质和人民健康水平的重要任务,责任重大、使命光荣。通过网站,广大网友可以了解到国家重要法律法规政策,医药卫生改革,疾病预防和健康促进,公共卫生和医疗服务,计划生育政策、管理和服务,卫生计生服务资源配置,国家基本药物制度,国际合作等多方面的信息,可以更加深入地了解卫生和计生工作进展。网站将及时回应社会关切。国家卫生和计划生育委员会将依托网站平台,加强与社会各界及公众的交流与沟通,自觉接受社会和公众的广泛监督,进一步提高服务水平,为不断提高人民健康水平而共同努力。

崔丽副主任在开通仪式上对参与网站工作的全体人员表示感谢,要求继续完善并充分用好网站,传递政务信息,传播

健康知识,解读卫生计生政策,关注和回应社会关切,使网站成为卫生计生部门沟通社会、联系群众的桥梁纽带。

国家卫生和计划生育委员会网站注重信息公开、在线服务和互动交流功能。设有领导活动、新闻发布、政策解读、媒体报道、重点专题、工作动态、政务信息、在线服务、互动交流等栏目,并包含23个业务频道和相关部门链接。

同时,国家卫生和计划生育委员会在人民网、新浪网、腾讯网上开通了“健康中国”官方微博,在腾讯微信上开通了公众平台。广大网友可以通过微博、微信更加直观地了解相关信息,进行互动交流。

网站链接:<http://www.moh.gov.cn/> ;“健康中国”新浪微博地址 : <http://e.weibo.com/u/2834480301?ref=htp%3A%2F%2Fweibo.com%2F1560489542%2Fmyfollow>;“健康中国”腾讯微博地址 : <http://t.qq.com/jkzg2013?preview>;“健康中国”人民日报微博地址 : <http://t.people.com.cn/11784123/profile>。