

# 斑蝥酸钠对卡培他滨在大鼠体内药动学行为的影响<sup>Δ</sup>

胡克荣<sup>1\*</sup>, 陈 瑞<sup>2</sup>, 班玉娟<sup>2</sup>, 黄 静<sup>1#</sup>(1. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550004; 2. 贵州省化学合成药物研发利用工程技术研究中心, 贵阳 550004)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)18-2204-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.06



**摘要** 目的 考察斑蝥酸钠对卡培他滨在大鼠体内药动学行为的影响。方法 将大鼠随机分为2个对照组和2个实验组, 每组6只。2个对照组大鼠腹腔注射生理盐水, 2个实验组腹腔注射斑蝥酸钠注射液0.5 mL/kg, 连续给药7 d; 第8天给药后, 对照1组和实验1组大鼠灌胃卡培他滨5 mg/kg, 对照2组和实验2组大鼠静脉注射卡培他滨5 mg/kg。于给药后不同时间点采集血样。血样经乙酸乙酯萃取后, 以甲苯磺丁脲为内标, 采用超高效液相色谱-串联质谱法测定大鼠血浆中卡培他滨的浓度, 采用DAS 2.0软件计算主要药动学参数。结果 与对照1组比较, 实验1组无穷大时间内的平均滞留时间( $MRT_{0-\infty}$ )、峰浓度( $c_{max}$ )、30 h内的药-时曲线下面积( $AUC_{0-30h}$ )、 $AUC_{0-\infty}$ 和生物利用度( $F$ )均显著升高, 表观清除率( $CL_z/F$ )显著降低( $P < 0.01$ ); 与对照2组比较, 实验2组的半衰期( $t_{1/2}$ )、 $MRT_{0-30h}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-30h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高( $P < 0.01$ )。结论 斑蝥酸钠能增加卡培他滨在大鼠体内的血浆暴露量, 提高口服生物利用度, 延长平均滞留时间, 降低清除率。

**关键词** 斑蝥酸钠; 卡培他滨; 药物相互作用; 超高效液相色谱-串联质谱法

## Effects of disodium cantharidinate on the pharmacokinetic behavior of capecitabine in rats

HU Kerong<sup>1</sup>, CHEN Rui<sup>2</sup>, BAN Yujuan<sup>2</sup>, HUANG Jing<sup>1</sup> (1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Guizhou Provincial Engineering Technology Research Center for Chemical Drug R&D, Guiyang 550004, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To study the effects of disodium cantharidinate on the pharmacokinetic behavior of capecitabine in rats. **METHODS** Rats were randomly divided into two control groups and two experimental groups with 6 rats in each group. Two control groups were intraperitoneally injected with normal saline, and two experimental groups were intraperitoneally injected with Disodium cantharidinate injection of 0.5 mL/kg, for 7 consecutive days. Eight days after medication, control group 1 and experimental group 1 were given capecitabine 5 mg/kg intragastrically, while control group 2 and experimental group 2 were given capecitabine 5 mg/kg intravenously. Blood samples were collected at different time points after administration. After extraction with ethyl acetate, the concentration of capecitabine in rat plasma was determined by UPLC-MS/MS method using tolbutamide as the internal standard. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.0 software. **RESULTS** Compared with control group 1,  $MRT_{0-\infty}$ ,  $c_{max}$ ,  $AUC_{0-30h}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  and  $F$  of experimental group 1 were increased significantly, while  $CL_z/F$  was decreased significantly ( $P < 0.01$ ). Compared with control group 2,  $t_{1/2}$ ,  $MRT_{0-30h}$ ,  $MRT_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-30h}$  and  $AUC_{0-\infty}$  of experimental group 2 were increased significantly ( $P < 0.01$ ). **CONCLUSIONS** Disodium cantharidinate can increase the plasma exposure of capecitabine in rats, improve its oral bioavailability, prolong the average residence time, and reduce its clearance rate.

**KEYWORDS** disodium cantharidinate; capecitabine; drug interaction; UPLC-MS/MS

斑蝥酸钠是斑蝥素的一种小分子半合成衍生物, 作为一种能调节免疫并升高白细胞的广谱抗肿瘤药, 在临床上具有重要的应用价值, 常与其他化疗药物联合用于中晚期肿瘤治疗<sup>[1]</sup>。卡培他滨是一种高效的口服氟尿嘧啶氨甲酸酯类化疗药物, 在体内可通过逐级酶联反应最终转变为5-氟尿嘧啶, 而发挥抗肿瘤作用, 已广泛用于胰腺癌、乳腺癌、胃癌等实体瘤的治疗<sup>[2-4]</sup>。

临床上斑蝥酸钠常联合卡培他滨用于恶性肿瘤的治疗, 如斑蝥酸钠维生素B<sub>6</sub>注射液联合卡培他滨治疗结肠癌, 可有效控制患者疾病进展, 疗效显著<sup>[5]</sup>。斑蝥酸钠维生素B<sub>6</sub>注射液与卡培他滨联合治疗胃肠道肿瘤, 可有效提高单药化疗的有效率, 同时减轻化疗所致的骨髓抑制、胃肠道反应等毒性反应<sup>[6]</sup>。由此可见, 二者联合使用可以改善患者的免疫功能, 提高化疗效果, 改善患者的生存质量。但有研究指出, 卡培他滨在联合其他抗肿瘤药物时, 会产生许多不良反应, 包括厌食、腹泻、呕吐、口腔炎、腹痛、手足综合征和困倦等<sup>[7]</sup>。出现不良反应后, 患者的血液和淋巴系统、肝胆管系统、泌尿系统以及神经系统可能受到损伤, 临床主要表现为血糖升高、肝功能异常、肾功能不全以及小脑功能障碍等<sup>[8]</sup>, 因此, 研

<sup>Δ</sup>基金项目 贵州省科技计划项目(No. 黔科合支撑[2020]4Y234号); 贵州省教育厅高等学校科学研究项目(No. 黔教教[2022]194号)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 药物代谢动力学及安全性评价。E-mail: 3028125712@qq.com

# 通信作者 副教授, 硕士。研究方向: 中药新剂型、新技术及质量控制。电话: 0851-88308118。E-mail: 873626838@qq.com

究二者联用后的药动学参数变化具有重要意义。基于此,本文拟建立测定大鼠血浆中卡培他滨血药浓度的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法,通过测定联用斑蝥酸钠和未联用斑蝥酸钠大鼠体内卡培他滨的血药浓度,来计算并比较两者主要的药动学参数,以明确斑蝥酸钠对卡培他滨在大鼠体内药动学行为的影响,旨在为二者联用的安全性和有效性提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括 1290 LC/TQ 型超高效液相色谱仪、TSQ 6470 型三重四极杆串联质谱仪及数据处理系统(美国 Agilent 公司), GENESPEED1730R 型冷冻高速离心机(香港科技有限公司), JN300-2 型氮气吹扫仪(苏州吉米诺仪器有限公司), FA805N 型十万分之一电子天平(上海菁海仪器有限公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

卡培他滨对照品(批号 420018-201802,纯度 $\geq 99\%$ )购自中国食品药品检定研究院;甲苯磺丁脲对照品(内标,批号 BD154332,纯度 $\geq 98\%$ )购自上海毕得医药科技有限公司;斑蝥酸钠注射液(批号 180303,规格 2 mL:0.1 mg)购自贵州金桥药业有限公司;卡培他滨片(批号 SH2902,规格 0.5 g)购自上海罗氏制药有限公司;肝素钠(批号 605K0213,纯度 $\geq 99\%$ )购自北京索莱宝科技有限公司;质谱级甲醇、乙腈、甲酸均购自德国 Merck 公司;水为超纯水。

### 1.3 动物

SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体重( $230 \pm 10$ )g,由贵州医科大学实验动物中心提供,生产许可证号为 SCXK(黔)2018-0001,大鼠在( $22 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ 的环境下饲养 7 d,光照和黑暗各 12 h 循环,给药前禁食 12 h 并自由饮水。

## 2 分析方法的建立

### 2.1 对照品溶液和内标溶液的制备

分别精密称取卡培他滨对照品或内标适量,加入甲醇溶解,制成质量浓度均为 1 mg/mL 的贮备液,用滤膜滤过后,取续滤液,置于 4 $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存,临用时用甲醇稀释至所需浓度,即得对照品溶液或内标溶液。

### 2.2 色谱与质谱条件

本研究的色谱条件为:以 Agilent XBridge Aq C<sub>18</sub> (2.1 mm $\times$ 50 mm, 1.7  $\mu\text{m}$ ) 为色谱柱, 0.1% 甲酸溶液(A)-0.1% 甲酸乙腈溶液(B)为流动相进行梯度洗脱(0~1 min, 5%B; 1~2.5 min, 60%B; 2.5~3.5 min, 80%B; 3.5~5.0 min, 5%B);流速为 0.4 mL/min;柱温为 35 $^{\circ}\text{C}$ ;进样量为 2  $\mu\text{L}$ 。

本研究的质谱条件为:采用电喷雾离子源以正离子模式扫描,扫描方式为选择反应监测;离子源温度为 350 $^{\circ}\text{C}$ ;离子化电压为 3 500 V;气帘气压为 35 psi;雾化气压力为 55 psi;辅助气压力为 50 psi;卡培他滨、内标定量分析的离子对( $m/z$ )分别为 360.16 $\rightarrow$ 174.00、271.11 $\rightarrow$ 91.00,碰撞能量分别为 24、40 eV。

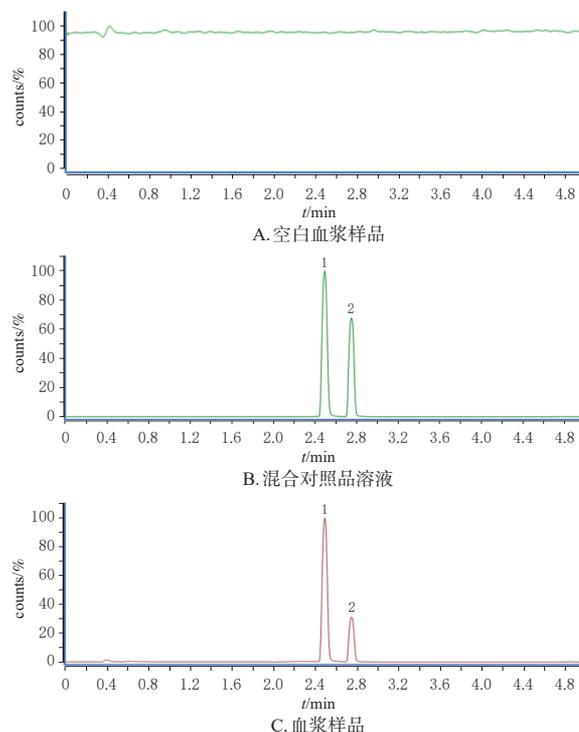
### 2.3 样品的预处理

精密量取待测血浆样品 100  $\mu\text{L}$ ,置于 1.5 mL 离心管中,先加入 20  $\mu\text{L}$  内标溶液(质量浓度为 200 ng/mL),再加入 800  $\mu\text{L}$  乙酸乙酯,涡混 10 min 后,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 、13 000 r/min 离心 10 min。将上层乙酸乙酯层转移至 2.0 mL 的 EP 管中,为使药物萃取完全,剩余下层沉淀再加入 800  $\mu\text{L}$  乙酸乙酯以同样的方式萃取第 2 次;合并 2 次上层萃取液,以 37 $^{\circ}\text{C}$  氮气流吹干。吹干后的残渣储存于 -80 $^{\circ}\text{C}$  冰箱中,临用前加入 100  $\mu\text{L}$  甲醇复溶,涡混 10 min 后,以 13 000 r/min 离心 10 min,取上清液进样分析。

### 2.4 方法学考察

#### 2.4.1 专属性考察

精密量取“2.1”项下对照品贮备液和内标贮备液,用甲醇稀释,制成卡培他滨与内标的混合对照品溶液。取大鼠空白血浆,按“2.3”项下方法预处理,不加内标,制成空白血浆样品。另取大鼠给药 2 h 后的血浆样品,按“2.3”项下方法预处理,制成卡培他滨血浆样品。将上述处理后的样品分别按“2.2”项下条件进样分析。如图 1 所示,卡培他滨、内标的保留时间分别为 2.49、2.75 min,卡培他滨的色谱峰与内标峰分离良好,互不干扰,两峰在空白血浆色谱图中相同位置处没有内源性杂质峰干扰,表明该方法专属性良好。



1:卡培他滨;2:内标。

图 1 空白血浆样品、混合对照品溶液、血浆样品的色谱图

#### 2.4.2 标准曲线绘制和定量下限考察

取大鼠空白血浆,加入“2.1”项下对照品溶液,制成卡培他滨质量浓度分别为 6.25、12.5、25、50、100、200、400、800 ng/mL 的标准血浆溶液。按“2.3”项下方法预处

理后,再按“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积。以对照品质量浓度为横坐标( $x$ )、卡培他滨与内标的峰面积比值为纵坐标( $y$ ),用加权最小二乘法计算回归方程。结果显示,卡培他滨的回归方程为 $y=0.0552x+0.4919$  ( $R^2=0.9994$ ),线性范围为 $6.25\sim 800\text{ ng/mL}$ ,定量下限为 $6.25\text{ ng/mL}$ ,符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求。

#### 2.4.3 精密度和准确度考察

取大鼠空白血浆 $100\ \mu\text{L}$ ,加入“2.1”项下对照品贮备液,制成卡培他滨质量浓度分别为 $6.25$ 、 $10$ 、 $100$ 、 $600\text{ ng/mL}$ (定量下限和低、中、高质量浓度)的质控血浆样品。按“2.3”项下方法预处理后,再按“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积。各浓度连续进样6次考察日内精密度,连续进样5 d考察日间精密度。将峰面积代入同批随行回归方程计算卡培他滨的质量浓度,并与理论质量浓度相比,计算准确度。如表1显示,日内和日间精密度的RSD均不高于 $3.49\%$  ( $n=6$ 或 $n=5$ ),准确度为 $99.08\%\sim 104.79\%$ ,符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求。

表1 大鼠血浆中卡培他滨的精密度与准确度考察结果

理论质量浓度/ (ng/mL)	实测质量浓度( $\bar{x}\pm s$ )/ (ng/mL)	准确度( $\bar{x}\pm s,n=6$ )/ %	精密度RSD/%	
			日内( $n=6$ )	日间( $n=5$ )
6.25	$6.19\pm 0.89$	$99.08\pm 0.14$	0.14	1.20
10	$9.55\pm 1.91$	$104.79\pm 7.65$	2.95	3.49
100	$104.53\pm 6.91$	$102.27\pm 3.46$	1.40	2.29
600	$601.23\pm 6.89$	$100.20\pm 2.70$	0.47	1.79

#### 2.4.4 提取回收率和基质效应考察

按“2.4.3”项下方法制备低、中、高质量浓度的质控血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.2”项下条件进样分析,计算卡培他滨与内标峰面积比(A)。取空白血浆 $100\ \mu\text{L}$ ,按“2.3”项下方法预处理后,再加入相应质量浓度的卡培他滨对照品溶液和内标溶液,使质量浓度与前者一致,按“2.2”项下条件进样分析,计算卡培他滨与内标峰面积比(B)。另制备卡培他滨对照品溶液和内标溶液质量浓度与前者一致的纯溶液(不含血浆),按“2.2”项下条件进样分析,计算卡培他滨与内标峰面积比(C)。按如下公式计算提取回收率和基质效应:提取回收率= $A/C\times 100\%$ ,基质效应= $B/C\times 100\%$ 。每个质量浓度样品平行制备3份。如表2所示,提取回收率为 $85.31\%\sim 91.67\%$ ,RSD均不高于 $3.02\%$  ( $n=3$ );基质效应为 $85.84\%\sim 95.31\%$ ,RSD均不高于 $3.65\%$  ( $n=3$ ),符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求。

表2 大鼠血浆中卡培他滨的提取回收率和基质效应考察结果( $n=3$ )

质量浓度(ng/mL)	提取回收率/%		基质效应/%	
	$\bar{x}\pm s$	RSD	$\bar{x}\pm s$	RSD
10	$87.17\pm 3.59$	1.69	$95.31\pm 7.70$	3.65
100	$91.67\pm 6.60$	3.02	$86.44\pm 4.31$	2.17
600	$85.31\pm 2.99$	1.65	$85.84\pm 4.60$	2.36

#### 2.4.5 稀释可靠性考察

按“2.4.3”项下方法制备质量浓度相当于低、中、高质量浓度质控血浆样品 $5$ 、 $20$ 、 $40$ 倍的卡培他滨质控血浆样品,再用空白血浆进行稀释,使3个质量浓度质控血浆样品的终质量浓度分别为 $10$ 、 $100$ 、 $600\text{ ng/mL}$ ,按“2.3”项下方法预处理后,再按“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积。每个稀释倍数下各质量浓度样品平行制备3份,根据同批随行回归方程计算卡培他滨的质量浓度。如表3所示,在不同稀释倍数下,所有质量浓度质控血浆样品的RSD均不高于 $9.84\%$  ( $n=3$ ),符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求。

表3 不同稀释倍数下卡培他滨质控血浆样品的稀释可靠性结果( $n=3, \%$ )

理论质量浓度/ (ng/mL)	稀释5倍		稀释20倍		稀释40倍	
	$\bar{x}\pm s$	RSD	$\bar{x}\pm s$	RSD	$\bar{x}\pm s$	RSD
10	$9.57\pm 0.59$	6.19	$9.17\pm 0.92$	9.07	$9.26\pm 0.91$	9.84
100	$98.81\pm 0.81$	0.82	$98.31\pm 7.52$	7.65	$96.43\pm 2.32$	2.40
600	$581.45\pm 6.93$	0.89	$588.35\pm 5.89$	0.75	$592.33\pm 10.63$	1.34

#### 2.4.6 稳定性考察

按“2.4.3”项下方法制备低、中、高质量浓度的质控血浆样品,每个质量浓度样品平行制备3份,分别于室温( $20\text{ }^\circ\text{C}$ )下存放 $24\text{ h}$ 、 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 下存放 $48\text{ h}$ 、 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 下存放 $48\text{ h}$ 、 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 和室温下反复冻融3次后,按“2.3”项下方法预处理,再按“2.2”项下条件进样分析,所有样品均按同批随行回归方程计算卡培他滨的质量浓度。结果显示,各样品在上述不同条件下稳定性良好,RSD均不高于 $7.24\%$  ( $n=3$ ),符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求。

### 3 药动学研究

将24只健康雄性SD大鼠随机分为4组:对照1组、对照2组、实验1组、实验2组,每组6只。对照组大鼠腹腔注射生理盐水 $0.5\text{ mL/kg}$ ,实验组大鼠腹腔注射斑蝥酸钠注射液 $0.5\text{ mL/kg}$ (相当于 $25\ \mu\text{g/kg}$ ),考虑到临床给药的长期性,故连续给药7 d。第8天给药后,对照1组和实验1组大鼠灌胃卡培他滨片 $5\text{ mg/kg}$ ,对照2组和实验2组大鼠静脉注射卡培他滨 $5\text{ mg/kg}$ [将卡培他滨片研磨成细粉至无颗粒状后,称取一定量的卡培他滨细粉,采用助溶剂( $N,N$ -二甲基乙酰胺-聚乙二醇400-水的体积比为 $2:4:1$ )溶解后,使卡培他滨的终质量浓度为 $2.5\text{ mg/mL}$ ,配制时先加入 $N,N$ -二甲基乙酰胺并超声 $2\text{ min}$ ,再加入聚乙二醇400,涡旋混匀,最后加入水,超声至澄清透明,用于静脉给药]。分别于灌胃卡培他滨后 $0.25$ 、 $0.5$ 、 $0.75$ 、 $1$ 、 $1.5$ 、 $2$ 、 $4$ 、 $6$ 、 $8$ 、 $12$ 、 $16$ 、 $24$ 、 $30\text{ h}$ 和静脉注射卡培他滨后 $0.033$ 、 $0.15$ 、 $0.5$ 、 $1$ 、 $1.5$ 、 $2$ 、 $4$ 、 $6$ 、 $8$ 、 $12$ 、 $16$ 、 $24$ 、 $30\text{ h}$ 从大鼠眼眶静脉丛采集全血 $0.2\text{ mL}$ ,置于用肝素钠处理后的 $1.5\text{ mL}$ 离心管中,以 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $3\ 500\text{ r/min}$ 离心 $10\text{ min}$ ,分离血浆(血浆的采集和分离过程均在冰浴中进行),将得到的血浆置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中冻存,待测。取冻存的血浆样品放置至室温,按“2.3”项下方法预处理后,再按“2.2”项下条件进样分析,记录峰面积,并按随行回

归方程计算各组大鼠给药后不同时间点血浆中卡培他滨的质量浓度,采用GraphPad Prism 8.0.1软件绘制药-时曲线。采用DAS 2.0软件和非房室模型统计矩方法计算卡培他滨的药动学参数,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用GraphPad Prism 8.0.1软件对药动学参数进行配对 $t$ 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。结果见图2和表4。如表4所示,与对照1组比较,实验1组的无穷大时间内的平均滞留时间(mean residence time within infinite time,  $MRT_{0-\infty}$ )、峰浓度(maximum concentration,  $c_{max}$ )、30 h内的药-时曲线下面积(area under the concentration-time curve within 30 h,  $AUC_{0-30h}$ )、 $AUC_{0-\infty}$ 和生物利用度(bioavailability,  $F$ )均显著升高,表观清除率(apparent clearance,  $CL_z/F$ )均显著降低( $P<0.01$ );与对照2组比较,实验2组的半衰期(half-life time,  $t_{1/2}$ )、 $MRT_{0-30h}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-30h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均显著升高( $P<0.01$ )。

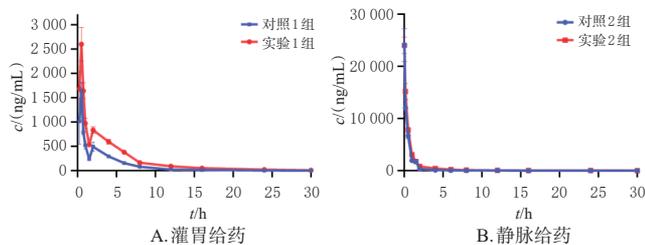


图2 卡培他滨灌胃和静脉给药的药-时曲线

表4 卡培他滨的主要药动学参数

药动学参数	对照1组	实验1组	对照2组	实验2组
$t_{1/2}/h$	4.69±0.81	5.19±0.42	3.76±1.03	7.27±3.28 <sup>a</sup>
$t_{max}/h$	0.46±0.10	0.46±0.10	0.03±0.01	0.03±0.01
$MRT_{0-30h}/h$	3.70±0.13	4.76±0.41	1.05±0.07	2.01±0.18 <sup>a</sup>
$MRT_{0-\infty}/h$	3.85±0.16	5.09±0.54 <sup>a</sup>	1.07±0.06	2.26±0.28 <sup>a</sup>
$c_{max}/(ng/mL)$	1711.84±120.20	2636.27±241.05 <sup>a</sup>		
$CL_z/F/[L/(h \cdot kg)]$	3.17±0.16	1.54±0.12 <sup>a</sup>	0.94±0.07	0.66±0.04
$F/\%$	29.41	42.76 <sup>a</sup>		
$AUC_{0-30h}/(ng \cdot h/mL)$	3153.19±168.01	6544.55±500.15 <sup>a</sup>	10728.28±808.62	14989.95±822.39 <sup>a</sup>
$AUC_{0-\infty}/(ng \cdot h/mL)$	3166.54±166.61	6478.62±472.51 <sup>a</sup>	10736.34±811.82	15149.97±918.83 <sup>a</sup>

a: 与对照1组比较,  $P<0.01$ ; b: 与对照2组比较,  $P<0.01$ 。

#### 4 讨论

本研究在血浆样品前处理中,分别使用甲醇、乙腈沉淀法以及乙酸乙酯萃取法对样品进行处理,结果发现,样品经甲醇、乙腈沉淀后,使得待测成分稀释而导致灵敏度降低;经氮气吹干后,管内富集了血浆中的内源性杂质,这些杂质进入仪器分析会造成较严重的基质效应。而乙酸乙酯萃取法可以有效地将目标化合物从水相萃取到有机相中,并将大部分基质组分(如磷脂、蛋白质、无机盐等)留在水相中,这样提取出来的样品更加干净,进入仪器分析后峰形良好、基质效应低、提取回收率高。因此,本研究最终选用乙酸乙酯萃取法对样品进行前处理。

合适的给药剂量、给药时间和给药方式是确保实验结果准确可靠的前提。斑蝥酸钠注射液采用连续给药是考虑到临床给药的长期性,给药时间过短可能会导致药效发挥不够完全,给药时间过长则可能导致药物在体

内产生蓄积,因此,综合考虑采用连续给药7 d较为合适。斑蝥酸钠注射液的给药剂量按照人与大鼠标准体重等效剂量系数为6.10进行换算<sup>[9]</sup>,得到大鼠给药最小剂量为10.13  $\mu g/kg$ ,最大剂量为50.81  $\mu g/kg$ ,选取中等剂量进行给药,最终确定斑蝥酸钠注射液给药剂量为25  $\mu g/kg$ ,即0.5 mL/kg。通过前期预实验发现,卡培他滨灌胃和静脉给药剂量均为5 mg/kg时,进样分析后,两种给药方式下不同时间点的血药浓度均能被准确测定,且不受内源性杂质干扰,准确度高,偏差小。因此,最终确定给药方案为腹腔注射斑蝥酸钠注射液0.5 mL/kg,连续给药7 d;第8天给药后,灌胃或静脉给予卡培他滨5 mg/kg。

本研究探讨了卡培他滨联用斑蝥酸钠后,卡培他滨在大鼠体内的药动学参数变化,结果发现,斑蝥酸钠能增加卡培他滨在大鼠体内的血浆暴露量,提高口服生物利用度,一定程度上提高了药物的吸收;同时二者联用后,能延长卡培他滨在大鼠体内的平均滞留时间,降低清除率。由此笔者推测,临床上二者联用后可能会影响卡培他滨的疗效及有效作用时间。

#### 参考文献

- [1] LIU X X, ZHANG L, THU P M, et al. Sodium cantharidinate, a novel anti-pancreatic cancer agent that activates functional p53[J]. Sci China Life Sci, 2021, 64(8): 1295-1310.
- [2] SIDDIQUI N S, GODARA A, BYRNE M M, et al. Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(4): 399-409.
- [3] LU Z H, ZHANG X T, LIU W, et al. A multicenter, randomized trial comparing efficacy and safety of paclitaxel/capecitabine and cisplatin/capecitabine in advanced gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2018, 21(5): 782-791.
- [4] 王琳, 陈在余. 吡咯替尼联合卡培他滨二线治疗HER-2阳性晚期乳腺癌的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1624-1629.
- [5] 黄华, 刘华. 斑蝥酸钠维生素B<sub>6</sub>注射液联合奥沙利铂、卡培他滨治疗结直肠癌的疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2022, 35(3): 253-255.
- [6] 王亚伟, 杨瑞利. 斑蝥酸钠维生素B<sub>6</sub>联合卡培他滨治疗晚期胃肠道肿瘤的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2017, 14(36): 23-26.
- [7] 伊晓燕. 观察卡培他滨联合阿帕替尼对晚期三阴性乳腺癌的疗效及出血不良反应[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(6): 564-566.
- [8] 康宇. 卡培他滨致不良反应文献分析[J]. 中国处方药, 2022, 20(8): 80-83.
- [9] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.

(收稿日期: 2023-03-11 修回日期: 2023-08-23)

(编辑: 邹丽娟)