透明质酸的受体，两者相互作用促进细胞的侵袭和转移[3]。Breyer等[4]在C6鼠胶质母细胞瘤体外实验中发现经抗CD44s单克隆抗体治疗后肿瘤明显缩小，认为CD44s与胶质瘤的生长和侵袭有关。本实验发现CD44s在胶质瘤中的阳性表达率为86.67%，其中在Ⅲ～Ⅳ级中的阳性表达率显著高于Ⅰ～Ⅱ级（$P<0.05$）。证实了CD44s分子与脑胶质瘤的分级和侵袭有关，从分子生物学角度为诊治脑胶质瘤提供了依据。

整合素β_1主要参与细胞与细胞外基质的信号转导，介导细胞黏附、血管增殖和增加转移潜能[5]。Bello等[6]认为整合素β_1与脑胶质瘤的侵袭性有关，而且表达程度与肿瘤的恶性程度呈正相关。本实验发现：整合素β_1在正常脑组织无表达，在胶质瘤中Ⅲ～Ⅳ级阳性表达率高于Ⅰ～Ⅱ级。统计结果显示整合素β_1在不同级别胶质瘤间表达具有明显差异（$P<0.05$），提示整合素β_1蛋白的高表达与脑胶质瘤分化程度和侵袭性生长密切相关。整合素β_1蛋白的高表达可促进人脑胶质瘤的侵袭性生长，本研究再次证实了整合素β_1可以作为脑胶质瘤恶性程度及侵袭程度的重要指标。

CD44s和整合素β_1都可以介导细胞与细胞外基质的黏附。黏附分子间并不是相互独立作用，整合素的信息传导过程是多种黏附分子合作的结果。国外学者[7]认为CD44和整合素β_1在黏附过程中相互作用，并不是相互独立的因素。本实验通过免疫组化证实了CD44s和整合素β_1的高表达与脑胶质瘤组织分化程度和侵袭性生长密切相关，同时发现CD44s与整合素β_1表达呈显著正相关，我们认为二者不是作为相互独立的因素参与脑胶质瘤的发生发展，两者在脑胶质瘤的发生、发展中有相关性。

参考文献：

[1] 冯兵，林志雄，常文海，等. VEGF和整合素β1亚基在人脑星形细胞瘤中的表达及相关性研究[J]. 中国临床实用医学，2010，4(1)：70－71.
[2] 钱皓，凌沛学，王凤山，等. 黏附分子CD44与恶性瘤关系的研究进展[J]. 中国生化药物杂志，2007，28(3)：207－210.
[3] Wiranowska M，Ladd S，Moscinski L C，*et al*. Modulation of hyaluronan production by CD44 positive glioma cells[J]. Cancer，2010，127(3)：532－542.
[4] Breyer R，Hussein S，Radu D L，*et al*. Disruption of intracerebral progression of C6 rat glioblastoma by *in vivo* treatment with anti-CD44 monoclonal antibody[J]. J Neurosurg，2000，92(1)：140－149.
[5] 霍玉萍，阎乎玲，贾静，等. Integrinβ1和CD44v6蛋白在皮肤黑素瘤中的表达[J]. 中国皮肤性病学杂志，2009，23(11)：702－705.
[6] Bello L，Lucini V，Giussani C，*et al*. IS20I，a specific alphavbeta3 integrin inhibitor，reduces glioma growth *in vivo* [J]. Neurosurgery，2003，52(1)：177－185.
[7] Lee J L，Wang M J，Sudhir P R，*et al*. CD44 engagement promotes matrix－derived survival through the CD44－SRC-integrin axis in lipid rafts[J]. Mol Cell Biol，2008，28(18)：5710－5723.

（收稿：2011-03-15 修回：2011-03-21）
（编辑 王小寒）

文章编号：1000-5404(2011)12-1313-02

经验交流

注射用头孢噻吩钠含量测定及与3种大输液的配伍稳定性分析

李 蔚[1]，朱 捷[2]，张 妍[1] （230031 合肥，解放军第105医院制剂室[1]，药剂科[2]）

【关键词】 高效液相色谱法；头孢噻吩钠；含量测定；配伍稳定性
【中图法分类号】 R927.2 【文献标志码】 B

头孢噻吩钠对革兰阳性菌活性较强，不产青霉素酶和产青霉素酶金葡菌、凝固酶阴性葡萄球菌、B组溶血性链球菌等对本品皆相当敏感。肠球菌属、耐甲氧西林葡萄球菌、李斯特菌和奴卡耐药菌等对本品高度敏感，部分大肠埃希菌、克雷伯菌属、沙门菌属等对本品多中度敏感，其余革兰阴性菌则多数耐药。革兰阳性菌对本品敏感。本研究对其含量测定方法进行了方法学验证，然后对其与部分溶媒配伍在不同时间的pH值、含量、外观进行稳定性考察，为临床合理用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂及色谱条件

岛津LC-10ATvp高效液相色谱仪、SPD-10Avp紫外检测器、N2000色谱工作站（浙大智达）、AB135-S电子天平（METTLER TOLEDO）、PHS-3C型酸度计、shim-pack VP-ODS（250.0 mm×4.6 mm）色谱柱。注射用头孢噻吩钠（哈药集团制药总厂）、头孢噻吩对照品（中检所，批号：130407-200707，纯度：94.4%）。

1.2 含量测定方法

参照《中国药典》2010年版二部注射用头孢噻吩钠含量测定项下进行[1]。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以醋酸缓冲液（去醋酸钠21.5 g，加水溶解并稀释成1 000 ml，并用冰醋酸调节pH值至5.9±0.1）-乙腈-乙醇（790∶150∶70）为流动相；柱温40 ℃，检测波长为254 nm。取对照品溶液5 ml，于90 ℃水浴放置10 min，使生成去乙酰头孢噻吩，放冷，立即量取10 μl注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使去乙酰头孢噻吩峰的峰高不低于满量程的50%，头孢噻吩峰与乙酰头孢噻吩峰的分离度不小于9.0，头孢噻吩峰的拖尾因子不大于1.8。

取装量差异项下的内容物，精密称取适量，加流动相溶解并定量稀释制成每1 ml中约含头孢噻吩1 mg的溶液，精密量取10 μl注入液相色谱仪，记录色谱图；另取头孢噻吩对照品适量，

【通信作者】 李 蔚，电话：(0551)2163090，E-mail：liwei551@163.com

同法测定。按外标法以峰面积计算出供试品中 $C_{16}H_{16}N_2O_6S_2$ 的含量。

1.3 方法学验证

1.3.1 检测波长的确定 取头孢噻吩对照品适量，加流动相溶解制成每 1 ml 约含头孢噻吩 1 mg 的溶液，取该溶液在 200～400 nm 的波长范围内进行紫外光谱扫描：头孢噻吩在 254 nm 的波长处有最大吸收，因此，确定本法的检测波长为 254 nm。

1.3.2 系统适用性 取系统适用性溶液，注入液相色谱仪，记录色谱图（图 1）。头孢噻吩峰与乙酰头孢噻吩峰的分离度符合规定，头孢噻吩峰的拖尾因子符合要求。

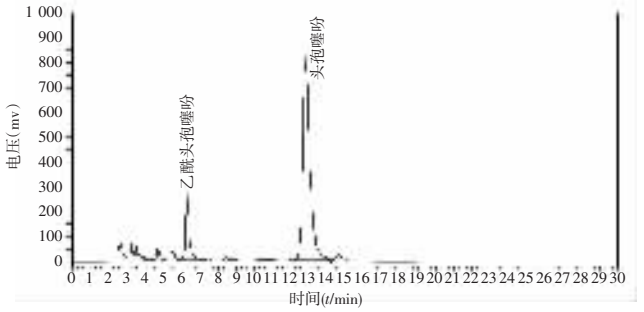


图 1 系统适用性色谱图

1.3.3 标准曲线绘制及线性范围的考察 精密称得头孢噻吩对照品 106.00 mg（纯度 94.4%），置 50 ml 量瓶中，加流动相振摇溶解并稀释至刻度，摇匀。精密量取上述溶液 2、3、4、5、6、7、8 ml，分别置 10 ml 量瓶中，加流动相稀释至刻度，摇匀。取 10 μl 注入液相色谱仪，记录色谱图，计算峰面积。以峰面积 A 为纵坐标，浓度 C 为横坐标，进行线性回归。本法测定头孢噻吩含量在 0.400 3～1.601 0 mg/ml 浓度范围内，线性良好。线性的回归方程为 $A=9.168\times10^6\times C+1.759\times10^4$（$r=0.999\ 97$，$n=7$）。平均回收率为 99.8%。

1.3.4 精密度 取同批匀质样品 6 份，照含量测定方法分别测定每份样品的含量，计算相对标准偏差。本法测定头孢噻吩的重复性良好（均值为 100.0%，RSD 为 0.78%）。

1.3.5 溶液稳定性 取对照品溶液、供试品溶液分别于 0、2、4、6、8、12、24 h 进样，记录色谱图，计算峰面积的 RSD 值，考察对照品溶液和供试品溶液的稳定性。对照品溶液和供试品溶液在 2 h 内稳定，4～24 h 主峰面积下降幅度较大。本法测定头孢噻吩的含量，应在溶液配制后 2 h 内测定较为适宜。

1.3.6 回收率 分别取头孢噻吩对照品约 21.2、26.5、31.8 mg，各 3 份，精密称定，分别置 25 ml 量瓶中，加流动相使溶解，再加流动相稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。另取头孢噻吩对照品适量（约相当于头孢噻吩 26.5 mg），精密称定，置25 ml 量瓶中，加流动相溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。取供试品溶液与对照品溶液各 10 μl 注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法计算回收率果表明，本法测定头孢噻吩含量方法的回收率较高，9 份样品的平均回收率在 98%～102%之间。

2 结果

参照药品使用说明书，在室温条件下，我们进行了与临床常见注射液 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液的配伍稳定性试验，所配溶液性状均为浅黄色澄明液体。表明注射用头孢噻吩钠与 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液配伍在 2 h 内稳定。见表 1。

表 1 注射用头孢噻吩钠与 0.9%氯化钠、5%葡萄糖、5%葡萄糖氯化钠注射液配伍稳定性

取样时间(h)	与0.9%氯化钠注射液配伍		与5%葡萄糖注射液配伍		与5%葡萄糖氯化钠注射液配伍	
	pH 值	含量(%)	pH 值	含量(%)	pH 值	含量(%)
0	5.08	100.0	5.08	100.0	5.08	100.0
1	5.10	99.1	5.08	99.2	5.08	99.3
2	5.12	99.3	5.10	99.4	5.10	99.4
4	5.16	95.2	5.12	97.6	5.12	96.4
6	5.18	92.8	5.15	95.8	5.14	94.9
8	5.25	90.8	5.20	93.6	5.22	93.2

3 讨论

本实验采用高效液相色谱法测定注射用头孢噻吩钠含量，方法准确度好、精密度高[2]。通过与临床输液的配伍研究表明，在室温条件下，注射用头孢噻吩钠可以与 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液、5% 葡萄糖氯化钠注射液进行配伍，但是配伍后溶液必须在 2 h 之内肌注或静脉滴注完毕。配伍溶液随着时间延长，pH 值升高，含量下降，说明溶液放置时间越长，稳定性越差[3-5]。注射用头孢噻吩钠肌内注射局部疼痛较为多见，可有硬块、压痛和温度升高。大剂量或长时间静脉滴注头孢噻吩后血栓性静脉炎的发生率可高达 20%。但其溶解度较高，临床应用的浓度也较高，所以为减少配伍对药品质量的影响，可先用少量注射用水溶解后再进行配伍，从而减少肌注或静脉滴注的时间，减轻患者的痛苦。头孢类抗生素在临床使用时均为临用新配方式，医护人员在使用头孢类抗生素粉针时，应在用药前新鲜配制，并控制滴速以保证在 2 h 内全部滴完，以减少头孢类药物的水溶液产生水解、聚合等毒性杂质。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]，2010 年版. 二部. 北京：化学工业出版社，2010：215－217.

[2] 丁丽霞，倪坤仪，陈玉英，等. HPLC 测定头孢噻吩钠的稳定性[J]. 中国抗生素杂志，1993，18(1)：70－72.

[3] 魏淑波，施爱明，张全英. 硫酸头孢噻利与 4 种常用输液的配伍稳定性[J]. 抗感染药学，2009，6(2)：115－117.

[4] 张志清，王淑梅，杨秀岭，等. 硫酸头孢噻利与 6 种常用药物的配伍稳定性[J]. 中国医院药学杂志，2010，30(23)：2039－2041.

[5] 程樱，卢翔. 注射用头孢菌素类抗生素与其他药物配伍稳定性的评价[J]. 中国药师，2007，10(06)：593－594.

（收稿 2011-04-11 修回 2011-05-03）

（编辑 邓强庭）