

癌性胸腹水对9种常用抗癌药物的体外敏感性研究

陈娟^{1*},程国华^{2#},陈历排¹,汪小乐¹(1.广州医学院附属肿瘤医院,广州 510095;2.暨南大学药学院,广州 510632)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0787-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.07

摘要 目的:检测癌性胸腹水对9种常用抗癌药物的体外敏感性,为癌症晚期合并胸腹水患者的治疗提供依据。方法:提取41例患者癌性胸水和14例患者癌性腹水中的肿瘤细胞,采用新型四氮唑盐比色(MTS)法检测癌性胸水对多西他赛(DOC)、氟尿嘧啶(5-FU)、博来霉素(BLM)、顺铂(CDDP)、长春瑞滨(NVB)、奈达铂(NDP)、吉西他滨(GEM)、培美曲塞(MTA)和癌性腹水对DOC、5-FU、BLM、CDDP、NVB、NDP、GEM、奥沙利铂(L-OHP)的敏感性,以及8种抗癌药物对41例癌性胸水中35例非小细胞肺癌(NSCLC)胸水细胞的抑制作用。结果:肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性与抗癌药物的浓度呈正相关,当浓度为1×PPC(血浆峰值浓度)时,对抗癌药物的敏感性依次为癌性胸水:NDP>CDDP>NVB>GEM>5-FU>MTA>DOC>BLM,癌性腹水:NDP>L-OHP>CDDP>NVB=GEM>5-FU>BLM>DOC;5×PPC时,对抗癌药物的敏感性依次为癌性胸水:NDP=CDDP>GEM>NVB>5-FU>DOC>MTA>BLM,癌性腹水:NDP=CDDP>L-OHP>NVB>GEM>5-FU>BLM>DOC。8种抗癌药物对NSCLC胸水细胞的抑制作用具有显著性差异($P<0.001$)。结论:对于癌症晚期合并胸腹水患者的化疗方案可首选铂类化合物,其次为NVB和GEM;给药剂量可根据药敏试验结果调整,从而提高治疗疗效,减少毒副作用。

关键词 新型四氮唑盐比色法;癌性胸腹水;抗癌药物;敏感性

Sensitivity Study of Malignant Pleural Effusion and Ascites to 9 Commonly-used Anti-cancer Drugs *in vitro*

CHEN Juan¹, CHENG Guo-hua², CHEN Li-pai¹, WANG Xiao-le¹ (1.The Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510095, China; 2.College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To determine the sensitivity of malignant pleural effusion and ascites to 9 commonly-used anti-cancer drugs *in vitro*, and to provide reference for advanced cancer patients with malignant pleural effusion and ascites. **METHODS:** Cancer cells were extracted in 41 patients with malignant pleural effusion and 14 patients with malignant ascites. The sensitivity of malignant pleural effusion to Docetaxel (DOC), 5-Fluorouracil (5-FU), Bleomycin (BLM), Cisplatin (CDDP), Vinorelbine (NVB), Nedaplatin (NDP), Gemcitabine (GEM) and Pemetrexed (MTA) were detected by MTS assay, as well as malignant ascites to DOC, 5-FU, BLM, CDDP, NVB, NDP, GEM and Qxaliplatin (L-OHP). The inhibition effects of 8 anti-cancer drugs on 35 NSCLC patients among 41 patients with malignant pleural effusion cells were also detected. **RESULTS:** With the increase of anti-cancer drugs concentration, the sensitivity of cancer cells to them was increasing. The sensitivity of malignant pleural effusion to anti-cancer drugs at concentration of 1×PPC (peak plasma concentration) was NDP>CDDP>NVB>GEM>5-FU>MTA>DOC>BLM; and the sensitivity of ascites to anti-cancer drugs at concentration of 1×PPC was NDP>L-OHP>CDDP>NVB=GEM>5-FU>BLM>DOC. The sensitivity of malignant pleural effusion to anti-cancer drugs at concentration of 5×PPC was NDP=CDDP>GEM>NVB>5-FU>DOC>MTA>BLM; and the sensitivity of malignant ascites to anti-cancer drugs at concentration of 5×PPC was NDP=CDDP>L-OHP>NVB>GEM>5-FU>BLM>DOC. There were significant differences among the inhibitory effects of 8 anti-cancer drugs on NSCLC patients ($P<0.001$). **CONCLUSIONS:** For advanced cancer patients with malignant pleural effusion and ascites, platinum compounds is the first choice for chemotherapy regimens, followed by NVB and GEM. We could adjust the drug dosage according to the result of sensitivity test, which could significantly improve therapeutic efficacy and reduce side effects.

KEY WORDS MTS assay; Malignant pleural effusion and ascites; Anti-cancer drugs; Sensitivity

近年来,随着恶性肿瘤药物敏感性试验(简称药敏试验)的迅速发展,以药敏试验结果为基础的个体化治疗对临床抗癌药物的筛选、联合用药方案的制订和患者生存期的预测发挥着重要作用^[1]。对于那些丧失手术机会合并癌性胸腹水的

患者,可无菌穿刺获得癌性胸腹水标本进行药敏试验,为临床选择化疗方案提供一定的科学依据。笔者采用新型四氮唑盐比色(MTS)法,检测常用抗癌药物对55例无菌穿刺的癌性胸腹水标本中肿瘤细胞的体外敏感性,结果报道如下。

1 材料

1.1 仪器

CO₂培养箱(德国 Thermo Scientific 公司);超净工作台(江苏泰安空气技术有限公司);96孔无菌培养板(加拿大 Jet Biofil 公司);Multiskan Mk3 酶标仪(赛默飞世尔仪器有限公司)。

* 硕士研究生。研究方向:抗肿瘤药物敏感性。电话:020-66673666-2010。E-mail:chenjuanlovely@126.com

通信作者:教授,主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:抗肿瘤药物敏感性、药物制剂及临床药学。电话:020-85223869。E-mail:ghcheng661203@126.com

1.2 药品与试剂

注射用重酒石酸长春瑞滨(NVB,批号:100901,规格:每支10 mg)、多西他赛注射液(DOC,批号:101202,规格:20 mg:0.5 ml)均由深圳万乐药业有限公司提供;氟尿嘧啶注射液(5-FU,上海徐东海普药业有限公司,批号:101204,规格:0.25 g:10 ml);注射用盐酸博来霉素(BLM,浙江海正药业股份有限公司,批号:101001,规格:每支15 mg);注射用奈达铂(NDP,齐鲁制药有限公司,批号:1020011DD,规格:每支10 mg);注射用盐酸吉西他滨(GEM,法国礼来公司,批号:A793194A,规格:每支200 mg);顺铂注射液(CDDP,批号:110103,规格:30 mg:6 ml)、注射用培美曲塞二钠(MTA,批号:110101,规格:每支0.2 g)均由江苏豪森药业股份有限公司提供;注射用奥沙利铂(L-OHP,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:11012012,规格:每支50 mg);人淋巴细胞分离液(天津市灏洋生物制品科技有限责任公司);RPMI-1640培养液(美国Gibco公司);优级胎牛血清(美国Hyclone公司);胰蛋白酶(中国医学科学院生物医学工程研究所);MTS单溶液细胞增殖检测试剂盒(CellTiter 96® AQueous one solution cell proliferation assay)(美国Promega公司)。

1.3 标本

癌性胸腹水均来自2011年10月至2012年10月广州医学院附属肿瘤医院住院的55例恶性肿瘤患者新鲜标本,其中癌性胸水41例[非小细胞肺癌(NSCLC)35例、乳腺癌4例、食管癌1例、纵膈恶性畸胎瘤1例];癌性腹水14例(卵巢癌6例、急性淋巴细胞白血病1例、直肠癌1例、结肠癌1例、宫颈癌1例、肝癌2例、胰腺癌2例)。所有病例均经病理组织学、细胞学以及影像学方法进行确诊。胸腹水可见癌细胞。其中男26例,女29例,年龄21~84岁,平均年龄为59岁。所有胸腹水均按常规方法无菌穿刺获得。

2 方法

2.1 溶液的制备

所有药物均以无菌磷酸盐缓冲液(PBS液)溶解,终浓度为血浆峰值浓度(PPC)近似值^[2]的1、5倍,分装后于-20℃冷冻保存,从文献中查出各药物的PPC近似值分别为DOC:5 μmol/L,5-FU:100 μmol/L,BLM:2 μmol/L,CDDP:10 μmol/L,NVB:2 μmol/L,NDP:20 μmol/L,GEM:50 μmol/L,MTA:100 μmol/L,L-OHP:10 μmol/L。

2.2 细胞培养

胸腹水无菌穿刺采集后,使用10 u/ml肝素抗凝^[3],2 000 r/min离心5 min后弃上清,细胞沉淀用15 ml PBS液制成细胞悬液,取15 ml相对密度为1.077的淋巴细胞分离液置于离心管底层,缓缓加入细胞悬液,2 000 r/min离心20 min,收集灰白色细胞层;PBS液清洗2次后,细胞沉淀再用15 ml含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液混悬,取15 ml相对密度为1.055的淋巴细胞分离液置于离心管底层,缓缓加入细胞悬液,2 000 r/min离心20 min,收集相对密度为1.055的淋巴细胞分离液界面上的肿瘤细胞悬液,PBS液清洗2次,以含10%胎牛血清的RPMI-1640培养液制成细胞悬液,调整细胞浓度为3×10⁴/ml。将细胞悬液接种于96孔培养板,每孔180 μl,9种抗癌药物均用PBS液制备,设2组浓度,分别为1×PPC、5×PPC,待细胞贴壁后,加入不同浓度药液各20 μl,每组浓度3个复孔,每块板分别设空白对照组(只加培养液)和细胞对照组(不加药液)各6个复孔,置于37℃、5%CO₂培养箱中培养72 h后,每孔加入MTS 20 μl,继续培养4 h,酶标仪492 nm波长处测每孔的吸光度(OD值),根据OD值计算各药物对肿瘤细胞的抑制率(IR),

$IR=[1-(\text{药物组 OD 值}-\text{空白对照组 OD 值})/(\text{细胞对照组 OD 值}-\text{空白对照组 OD 值})]\times 100\%$ 。当 $IR<50\%$ 为不敏感, $50\%\leq IR<70\%$ 为中度敏感, $IR\geq 70\%$ 为高度敏感。其中,敏感率=高度敏感率+中度敏感率^[4],耐药率=1-敏感率。

2.3 癌性胸水细胞对8种抗癌药物的敏感性

采用上述试验方法检测41例癌性胸水患者对抗癌药物MTA、DOC、5-FU、BLM、CDDP、NVB、NDP及GEM的敏感性差异。

2.4 癌性腹水细胞对8种抗癌药物的敏感性

采用上述试验方法检测14例癌性腹水患者对抗癌药物L-OHP、DOC、5-FU、BLM、CDDP、NVB、NDP及GEM的敏感性差异。

2.5 8种抗癌药物对35例NSCLC胸水细胞的抑制作用

采用上述试验方法对41例癌性胸水患者中的35例NSCLC患者进行药物敏感性检测,应用统计软件SPSS16.0进行分析,采用单因素方差分析(One-way ANOVA)统计抗癌药物对35例NSCLC胸水细胞抑制作用的差异, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 癌性胸水细胞对抗癌药物的敏感性差异

癌性胸水细胞对8种抗癌药物的敏感性见表1。

表1 癌性胸水细胞对8种抗癌药物的敏感性($n=41$)

Tab 1 Sensitivity of malignant pleural effusion cells to 8 anti-cancer drugs ($n=41$)

药物浓度	敏感性	MTA	DOC	5-FU	BLM	CDDP	NVB	NDP	GEM
1×PPC	高度敏感,人	0	0	0	2	25	3	30	15
	中度敏感,人	6	4	11	1	7	13	6	13
	不敏感,人	35	37	30	38	9	25	5	13
	敏感率,%	14.6	9.8	26.8	7.3	78.0	39.0	87.8	36.6
	耐药率,%	85.4	90.2	73.2	92.7	22.0	61.0	12.2	63.4
5×PPC	高度敏感,人	6	6	6	4	40	12	41	22
	中度敏感,人	11	13	19	4	1	16	0	14
	不敏感,人	24	22	16	33	0	13	0	5
	敏感率,%	41.5	46.3	61.0	19.5	100	68.3	100	87.8
	耐药率,%	58.5	53.7	39.0	80.5	0	31.7	0	12.2

由表1结果可知,随着抗癌药物的浓度增加,癌性胸水细胞敏感率也逐渐增加。在浓度为1×PPC时,癌性胸水细胞对抗癌药物的敏感性依次为:NDP>CDDP>NVB>GEM>5-FU>MTA>DOC>BLM;在浓度为5×PPC时,癌性胸水细胞对抗癌药物的敏感性依次为:NDP=CDDP>GEM>NVB>5-FU>DOC>MTA>BLM。

3.2 癌性腹水细胞对抗癌药物的敏感性差异

癌性腹水细胞对8种抗癌药物的敏感性见表2。

由表2结果可知,随着抗癌药物的浓度增加,癌性腹水细胞敏感率也逐渐增加。在浓度为1×PPC时,癌性腹水细胞对抗癌药物的敏感性依次为:NDP>L-OHP>CDDP>NVB=GEM>5-FU>BLM>DOC;在浓度为5×PPC时,癌性腹水细胞对抗癌药物的敏感性依次为:NDP=CDDP>L-OHP>NVB>GEM>5-FU>BLM>DOC。

3.3 抗癌药物对NSCLC胸水细胞的抑制作用

8种抗癌药物对NSCLC胸水细胞的IR见表3;药物浓度为1×PPC时抗癌药物IR比较见表4;药物浓度为5×PPC时抗癌药物IR比较见表5(表中“-”表示 $P>0.05$)。

由表3可知,随着抗癌药物浓度的增加,IR也逐渐增加。在浓度为1×PPC时,抗癌药物IR平均值依次为:NDP>CDP>GEM>NVB>5-FU>BLM>MTA>DOC;在浓度为5×

表2 癌性腹水细胞对8种抗癌药物的敏感性(n=14)
Tab 2 Sensitivity of malignant ascites to 8 anti-cancer drugs (n=14)

药物浓度	敏感性	L-OHP	DOC	5-FU	BLM	CDDP	NVB	NDP	GEM
1×PPC	高度敏感,人	6	0	0	0	7	2	11	5
	中度敏感,人	4	1	3	2	2	5	2	2
	不敏感,人	4	13	11	12	5	7	1	7
	敏感率,%	71.4	7.7	21.4	14.3	64.3	50.0	92.9	50.0
	耐药率,%	28.6	92.3	78.6	85.7	35.7	50.0	7.1	50.0
5×PPC	高度敏感,人	12	1	3	1	14	4	14	6
	中度敏感,人	1	1	3	2	0	7	0	3
	不敏感,人	1	12	8	11	0	3	0	5
	敏感率,%	92.3	14.3	42.9	21.4	100	84.6	100	64.3
	耐药率,%	7.7	85.7	57.1	78.6	0	15.4	0	35.7

表3 8种抗癌药物对NSCLC胸水细胞的IR($\bar{x} \pm s, n=35$)
Tab 3 Inhibition rate of 8 anti-cancer drugs to pleural effusion cells in NSCLC patients($\bar{x} \pm s, n=35$)

药物	浓度(×PPC)	IR,%
DOC	1	27.4±15.1
	5	47.0±21.3
5-FU	1	33.8±17.2
	5	51.3±17.1
BLM	1	28.1±19.3
	5	39.1±20.5
CDDP	1	71.1±22.1
	5	94.6±9.7
NVB	1	45.1±18.8
	5	59.9±20.3
NDP	1	77.6±18.5
	5	97.2±7.5
GEM	1	59.5±24.3
	5	70.9±23.7
MTA	1	25.9±17.1
	5	44.6±22.3

表4 药物浓度为1×PPC时抗癌药物IR比较(P值)
Tab 4 Comparison of inhibition rate of anti-cancer drugs at concentration of 1×PPC(P value)

药物	5-FU	BLM	CDDP	NVB	NDP	GEM	MTA
DOC	-	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
5-FU	-	-	<0.001	0.015	<0.001	<0.001	-
BLM			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
CDDP				<0.001	-	0.012	<0.001
NVB					<0.001	0.002	<0.001
NDP						<0.001	<0.001
GEM							<0.001

表5 药物浓度为5×PPC时抗癌药物IR比较(P值)
Tab 5 Comparison of inhibition rate of anti-cancer drugs at concentration of 5×PPC(P value)

药物	5-FU	BLM	CDDP	NVB	NDP	GEM	MTA
DOC	-	-	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	-
5-FU	-	0.006	<0.001	-	<0.001	<0.001	-
BLM			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
CDDP				<0.001	-	<0.001	<0.001
NVB					<0.001	0.014	0.001
NDP						<0.001	<0.001
GEM							<0.001

PPC时,IR平均值依次为:NDP>CDDP>GEM>NVB>5-FU>DOC>MTA>BLM。

由表3、表4可知,在浓度为1×PPC时,IR比较具有显著性差异的有NDP、CDDP>GEM>NVB>5-FU、DOC、BLM、MTA,其他各药物之间相比无显著性差异;在浓度为5×PPC时,IR比较具有显著性差异的有NDP、CDDP>GEM>NVB、5-FU>BLM、NVB>DOC、MTA,其他各药之间无显著性差异。

4 讨论

本试验中55例癌性胸腹水患者中肿瘤细胞全部分离成功。对于癌性胸水和腹水药敏试验抗癌药物的选择中有1种药物不同,前者选择了MTA,后者选择了L-OHP,其余的药物相同。主要原因是在临床实践中癌性胸水治疗方案中很少用L-OHP,腹水治疗方案中几乎不会用到MTA,而且MTA的价格比较昂贵。目前,化疗依然是临床上治疗恶性肿瘤的主要手段之一,众所周知,经典化疗对癌细胞几乎没有选择特异性,不能富集于肿瘤组织,从而疗效低、易产生严重不良反应^[5];而且临床上大多凭经验用药,同一化疗方案固定不变应用于许多患者而忽视了个体差异,总体疗效不佳。因而以提高药物治疗率、降低毒副反应为目的的个体化治疗是恶性肿瘤治疗的必然趋势^[6]。Ling ZQ等^[7]报道对食管癌患者进行体外药敏试验为临床治疗提供合理的抗癌方案。对于那些癌症晚期不能手术合并胸腹水的患者,可无菌穿刺取得胸水标本再进行药敏试验以提高治疗效果。癌性胸腹水相对于实体瘤组织提取肿瘤细胞方便、不易发生污染,且细胞纯化步骤便捷、干扰因素较少。此外,由于癌性胸腹水多为血性,含有大量的红细胞,因此离心时需用肝素抗凝,避免肿瘤细胞聚集在凝块上,从而获得较高的细胞提取率。

MTS为新型MTT类似物,其基本原理是活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶可将淡黄色MTS还原成深棕色的甲臃产物。不同的是,MTT被还原成不溶性的甲臃结晶,需要加入二甲基亚砜(DMSO)等有机溶剂溶解后才能用酶标仪在570 nm检测;而MTS被还原成可溶性的甲臃产物,因此不需加有机溶剂溶解,采用酶标仪在492 nm即可直接检测,比MTT法更加快速、安全、灵敏性高以及稳定性好。O'Toole SA等^[8]采用MTS法检测子宫内膜癌以及宫颈癌患者对化疗药物的敏感性,并对药敏试验结果与临床疗效,发现两者具有较好的相关性。

本研究中,应用MTS法对55例患者癌性胸腹水中所提取的肿瘤细胞进行药敏试验,结果显示随着药物浓度的增大,肿瘤细胞对各抗癌药物的敏感性增加,呈剂量依赖性;在患者可耐受的前提下可优先选择铂类,其次为NVB和GEM。有些患者胸腹水中的细胞对某些药物非常敏感,在浓度为1×PPC时就表现为高度敏感;而有些细胞则表现出耐药,但当在浓度为5×PPC时,细胞则表现出敏感。表明增加药物剂量可以提高疗效,这对于能够耐受大剂量化疗的患者有较好的指导意义。8种抗癌药物对35例NSCLC胸水细胞的抑制作用具有显著的统计学差异(P<0.001),显示同种肿瘤不同患者间存在个体差异,应针对不同患者个体化给药。因此,在临床选择抗癌方案前采用MTS法检测肿瘤患者癌细胞对抗癌药物的敏感性,根据药敏试验结果选择合适抗癌方案,可以显著提高治疗疗效,减少不良反应及预防多药耐药发生,从而延长患者生存期。

参考文献

[1] Doerler M, Hyun J, Venten I, et al. Does chemosensitivity-assay-directed therapy have an influence on the prognosis of patients with malignant melanoma stage IV? A retrospective study of 14 patients with malignant melanoma stage IV[J]. Eur J Med Res, 2007, 12(10):497.
[2] Scheithauer W, Clark GM, Salmon SE, et al. Model for

头孢曲松钠与不同浓度含钙溶液混合后钙离子浓度的变化研究

林金华*, 周艳芳#, 凌丽燕, 姜宠华, 陆卫良(平湖市第二人民医院, 浙江 平湖 314201)

中图分类号 R978.1+1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)09-0790-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.09.08

摘要 目的:研究头孢曲松钠与含钙溶液产生沉淀的浓度范围,指导临床合理用药。方法:采用全自动生化测定仪测定初始钙离子浓度为0.16、0.38、0.61、0.85、1.10、1.35、1.58、1.84、2.13、2.37 mmol/L的含钙溶液与1、0.5、0.25 g头孢曲松钠混合后0、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、24.0 h内上清液中的钙离子浓度变化,并分析其变化规律。结果:1、0.5、0.25 g头孢曲松钠与各个初始浓度的含钙溶液混合后,上清液中钙离子浓度相互间区别不大;3种头孢曲松钠加入量的上清液中钙离子浓度0.5 h时均较0 h时下降,但1.0~24.0 h与0 h比较均变化不大;3种头孢曲松钠加入量的上清液中钙离子浓度差别不大;且从0.5~24.0 h初始钙离子浓度越高,上清液中的钙离子浓度反而更低;钙离子浓度 ≥ 1.35 mmol/L时均产生沉淀,浓度越大,产生的沉淀越多,钙离子浓度 ≤ 0.85 mmol/L时并未见沉淀产生。结论:高血钙患者(血钙 > 2.6 mmol/L),特别是甲状旁腺危象患者(血钙 > 4 mmol/L),如需使用头孢曲松钠,使用前应该测定血清钙离子浓度, ≥ 1.35 mmol/L时,风险较大,应避免使用;如果合用含钙制剂(包括口服),应增加水分的摄入,以稀释尿液中的钙离子浓度,从而降低使用风险。

关键词 头孢曲松钠;含钙溶液;钙离子浓度;沉淀;稳定性

Changes of Calcium Concentration after Ceftriaxone Sodium Mixed with Different Concentrations of Calcium Solution

LIN Jin-hua, ZHOU Yan-fang, LING Li-yan, JIANG Chong-hua, LU Wei-liang (The Second Hospital of Pinghu, Zhejiang Pinghu 314201, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the range of concentration that the precipitation appears after ceftriaxone sodium mixed with solution containing calcium, and to provide reference for rational use of drugs in the clinic. **METHODS:** Using automatic biochemical analyzer, the changes of calcium concentrations in supernatant were determined within 0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 and 24.0 h after solution containing calcium (initial concentrations of 0.16, 0.38, 0.61, 0.85, 1.10, 1.35, 1.58, 1.84, 2.13 and 2.37 mmol/L) mixed with ceftriaxone sodium (1, 0.5, 0.25 g); the variation regularity was analyzed. **RESULTS:** The concentration of calcium ions had no significant difference when ceftriaxone sodium (1, 0.5, 0.25 g) mixed with solution containing calcium. Compared with 0 h, the concentrations of calcium ions were declined 0.5 h after adding ceftriaxone sodium (1, 0.5, 0.25 g); there was no significant difference 1.0-24.0 h after mixing. The concentration of calcium ion had no significant difference after adding ceftriaxone sodium (1, 0.5, 0.25 g); the higher initial concentration of calcium ion, the lower concentration of calcium ion in supernatant within 0.5-24.0 h. The solution would produce precipitation when the concentration of calcium ion was more than 1.35 mmol/L; the higher concentration of calcium ion was, the more precipitation produced; no precipitation was observed in the solution when calcium concentration was lower than 0.85 mmol/L. **CONCLUSIONS:** The calcium concentration should be determined before use, when hypercalcemia patients (blood calcium > 2.6 mmol/L) use ceftriaxone sodium, especially parathyroid crisis patients (blood calcium > 4 mmol/L). When calcium concentration was higher than 1.35 mmol/L, they should avoid use ceftriaxone sodium because of great risk. If ceftriaxone sodium combined with preparation containing calcium (including oral preparation), we should increase water intake to dilute calcium concentration in urine and reduce medical risk.

KEY WORDS Ceftriaxone sodium; Calcium solution; Calcium concentrations; Precipitation; Stability

- estimation of clinically achievable plasma concentrations for investigational anticancer drugs in man[J]. *Cancer Treat Rep*, 1986, 70(12): 1 379.
- [3] Ozols RF, Willson JK, Grotzinger KR, *et al.* Cloning of human ovarian cancer cells in soft agar from malignant and peritoneal washings[J]. *Cancer Res*, 1980, 40(8 Pt 1): 2 743.
- [4] Nakashima T, Uemura T, Maehara Y, *et al.* Succinate dehydrogenase inhibition test for evaluating head and neck

tumors[J]. *Oncology*, 1989, 46(3): 162.

- [5] Arias JL. Drug targeting strategies in cancer treatment: an overview[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(1): 1.
- [6] 王立峰, 刘宝瑞. 铂类、紫杉类药物个体化治疗研究进展[J]. *癌症进展*, 2011, 9(5): 533.
- [7] Ling ZQ, Qi CJ, Lu XX, *et al.* Heterogeneity of chemosensitivity in esophageal cancer using ATP-tumor chemosensitivity assay[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(3): 401.
- [8] O'Toole SA, Sheppard BL, McGuinness EP, *et al.* The MTS assay as an indicator of chemosensitivity/resistance in malignant gynaecological tumors[J]. *Cancer Detect Prev*, 2003, 27(1): 47.

(收稿日期:2012-10-23 修回日期:2012-12-07)

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0573-85532773。E-mail:657031216@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0573-85532715。E-mail:zhyf7111@yahoo.com.cn