

HPLC法测定卡托普利片含量的测量不确定度评定

秦立^{1*}, 肖英², 范亚刚¹(1. 云南省食品药品检验所, 昆明 650011; 2. 山东省食品药品检验所, 济南 250101)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1140-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.29

摘要 目的: 评定高效液相色谱(HPLC)法测定卡托普利片含量的测量不确定度。方法: 建立HPLC法测定卡托普利片含量的数学模型, 分析测量不确定度的影响因素并对各因素进行评估, 给出扩展测量不确定度报告。结果: HPLC法测定卡托普利片含量的扩展测量不确定度为1.2%, 测量结果表示为(100.3±1.2)%, $k=2$ 。结论: 明确产生不确定度的主要来源, 可为有效地控制该含量测定方法的准确性提供可靠的理论依据。

关键词 卡托普利片; 高效液相色谱法; 含量测定; 测量不确定度

Evaluation of Uncertainty for the Content Determination of Captopril Tablets by HPLC

QIN Li¹, XIAO Ying², FAN Ya-gang¹(1. Yunnan Institute for Food and Drug Control, Kunming 650011, China; 2. Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the uncertainty evaluation for the determination of Captopril tablets by HPLC. METHODS: Mathematical model was established for HPLC for the content determination of Captopril tablets to identify influential factors of uncertainty, evaluate the uncertainty factors and report expanded measurement uncertainty. RESULTS: The expanded uncertainty for the content determination of Captopril tablets as 1.2%, and the result of content determination was (100.3±1.2)% ($k=2$). CONCLUSIONS: Main source of uncertainty should be clear and definite, which can provide theory evidence for accuracy control of the measurement method.

KEYWORDS Captopril tablets; HPLC; Content determination; Uncertainty

酸阿糖胞苷在254 nm波长处的吸收较强, 既可以保证杂质的检出, 又能够准确地测定主成分含量, 故选择254 nm作为本方法的检测波长。

3.2 流动相的选择

笔者研究发现, 流动相中0.01 mol/L磷酸氢二钠和0.01 mol/L磷酸二氢钠溶液的pH均为6.86, 缓冲力较大, 且较稳定。若将pH调至6.0或7.0, 则需加入大量的稀酸或稀碱, 不易控制, 色谱峰易分叉。另外, 由于本品黏度较大, 重复多次进样后色谱柱上残留物不易洗脱干净, 柱压不断升高, 因此在梯度洗脱主成分和主要杂质出峰后, 增加了甲醇的比例, 有利于洗脱色谱系统中残留杂质, 保持色谱条件的稳定。

3.3 色谱柱的选择

笔者曾尝试采用了3根不同品牌的C₁₈色谱柱、两台不同型号的UPLC仪, 分别在不同时间点采用本研究中的色谱条件进行测定。结果发现, Inertsil ODS-3 C₁₈分离效果最好, 无干扰, 灵敏度高, 且峰形较好。

3.4 样品的稳定性

在破坏性试验中均检出了尿嘧啶和尿苷, 加速试验和长期试验中均检出了阿糖尿苷。盐酸阿糖胞苷对温度较敏感, 可在放置过程中降解产生阿糖尿苷。因此, 在贮藏时应注意温度对样品质量的影响。

综上所述, 本方法准确、灵敏度高、专属性强、重复性好, 可作为盐酸阿糖胞苷原料药的质量控制方法。

参考文献

- [1] 李莉霞, 唐跃年. 阿糖胞苷抗白血病药理作用及耐药机制的研究进展[J]. 中国药房, 2006, 17(19): 1506.
- [2] British Pharmacopoeia Commission. BP 2013[S]. 2012: 631.
- [3] The United States Pharmacopoeia Convention. USP35-NF30[S]. 2012: 2800.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 716.
- [5] 左英熹, 李良, 卢炜, 等. 高效液相色谱法测定体内脱氧核糖核酸结合的阿糖胞苷浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(9): 718.
- [6] 张虹, 方昱, 李英, 等. 高效液相色谱法测定细胞内三磷酸阿糖胞苷的浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(18): 1564.
- [7] 梁蔚阳. 高效液相色谱法测定阿糖胞苷注射液中有关注物质的含量[J]. 药物生物技术, 2009, 16(5): 460.
- [8] 林焕泽, 蓝忠, 杨华, 等. 反相高效液相色谱法测定注射用盐酸阿糖胞苷的有关物质[J]. 中国药业, 2009, 18(15): 27.
- [9] 许双临, 陈子春, 林宇涵, 等. 大剂量阿糖胞苷治疗时血浆阿糖胞苷及阿糖尿苷的HPLC测定方法[J]. 海峡药学, 2013, 25(7): 128.

(收稿日期: 2013-12-14 修回日期: 2014-1-13)

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 药品质量分析。电话: 0871-63130536。E-mail: qinli2112@gmail.com

测量不确定度是与测量结果相关联的一个参数,用以表征合理地赋予被测量之值的分散性^[1]。它与测量误差有着本质的区别。测量不确定度对测量、试验结果的可信性、可比性和可接受性都有非常重要的意义。在相同的条件下进行测量时,合理赋予被测量的任何值,均具有相同的测量不确定度,即测量不确定度仅与测量方法有关^[2]。

卡托普利片是《中国药典》2010年版(二部)收载品种^[3],为竞争性血管紧张素转换酶抑制剂,适用于治疗慢性心功能不全和高血压。卡托普利片的含量测定方法为高效液相色谱(HPLC)外标法。笔者根据《测量不确定度评定与表示》及有关规定^[4-5]并参考有关文献^[6-9],对HPLC法测定卡托普利片含量的测量不确定度进行评估,分析影响不确定度的各因素,为客观评价卡托普利片的含量测定结果提供科学依据。

1 材料

2695型HPLC仪,包括Waters 2996二极管阵列检测器及Waters Empower工作站(美国Waters公司);BP-211D电子天平(德国赛多利斯公司, $d=0.01\text{ mg}$);DELTA320酸度计(瑞士梅特勒-托利多公司);100 ml量瓶均检定A级。

卡托普利对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100318-201103,质量分数:99.5%);卡托普利片(云南龙恩制药有限公司,批号:20130301);甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 试验方法

2.1 色谱条件

色谱柱:Kromasil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.01 mol/L磷酸二氢钠溶液-甲醇-乙腈(75:25:5, V/V/V,用磷酸调节pH至3.0);流速:1.0 ml/min;检测波长:215 nm;柱温:40 ℃;进样量:20 μl。

2.2 溶液的制备

取样品20片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于卡托普利10 mg),置于100 ml量瓶中,加流动相适量溶解并定容,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液。另取卡托普利对照品适量,精密称定,置于100 ml量瓶中,加流动相适量溶解并定容,作为对照品溶液。

2.3 样品测定

精密量取供试品溶液和对照品溶液各20 μl,注入HPLC仪,记录色谱,按外标法以峰面积计算含量。

3 测量不确定度评定

化学分析中的测量不确定度评定主要分为以下步骤^[2,4]:被测量的技术规定;识别测量不确定度的来源;测量不确定度分量的量化;计算合成标准测量不确定度;扩展测量不确定度的给出;报告测量不确定度。

3.1 数学模型

根据测定原理和过程,样品的标示百分含量计算公式为:

$$X = \frac{A_x \times W_R \times P_R \times V_x \times \bar{W}}{A_R \times W_x \times V_R \times \text{标示量}} \times 100\%$$

式中: X 为供试品中卡托普利的标示百分含量; A_x 为供试品的峰面积; A_R 为对照品的峰面积; W_x 为供试品的称取量; W_R 为对照品的称取量; V_x 为供试品溶液的配制体积; V_R 为对照品溶液的配制体积; P_R 为对照品的纯度; \bar{W} 为平均片质量;标示量

为25 mg/片。

3.2 识别测量不确定度的来源

有关测量不确定度的来源见图1。

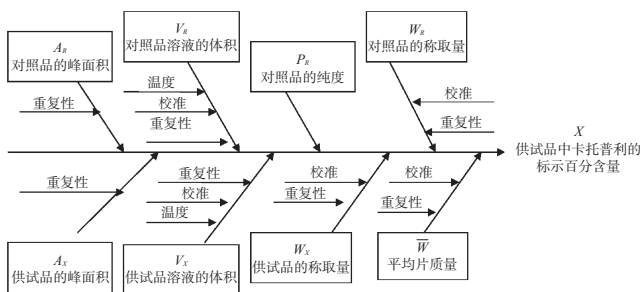


图1 测量不确定度分量因果图

Fig 1 Cause-effect diagram of uncertainty components

3.3 测量不确定度分量的量化分析

3.3.1 对照品纯度的相对标准不确定度 $u_{rel}(P_R)$ 属于B类测量不确定度。卡托普利对照品由中国食品药品检定研究院提供,质量分数为99.5%。未给出其不确定度等相关信息,假定其分布区间为 $\pm 0.05\%$,按矩形分布计算,相对标准不确定度 $u_{rel}(P_R) = 0.05\% / \sqrt{3} / 99.5\% = 2.90 \times 10^{-4}$ 。

3.3.2 对照品称量的相对标准不确定度 $u_{rel}(W_R)$ 有两个来源,均属于B类测量不确定度。(1)天平示值的不确定度分析:所用电子天平($d=0.01\text{ mg}$)的检定证书给出的最大允差为 $\pm 0.05\text{ mg}$,按矩形分布计算, $u(W_{R1}) = 0.05 / \sqrt{3} = 2.89 \times 10^{-2}\text{ mg}$ 。(2)天平称量重复性的不确定度分析:所用电子天平($d=0.01\text{ mg}$)的检定证书给出的重复性误差为0.01 mg,按矩形分布计算, $u(W_{R2}) = 0.01 / \sqrt{3} = 5.77 \times 10^{-3}\text{ mg}$ 。则天平单次称量的标准不确定度为: $\sqrt{(2.89 \times 10^{-2})^2 + (5.77 \times 10^{-3})^2} = 2.94 \times 10^{-2}\text{ mg}$ 。因称量过程使用减质量法,故其不确定度 $u(W_R) = \sqrt{2} \times (2.94 \times 10^{-2}) = 4.16 \times 10^{-2}\text{ mg}$ 。即称取对照品10.22 mg时,其相对标准不确定度 $u_{rel}(W_R) = (4.16 \times 10^{-2}) / 10.22 = 4.07 \times 10^{-3}$ 。

3.3.3 对照品溶液稀释的相对标准不确定度 $u_{rel}(V_R)$ 主要有3个不确定度来源:(1)校准:属B类不确定度。查阅《常用玻璃量器检定规程》^[10],100 ml A级量瓶的容量允差为 $\pm 0.10\text{ ml}$,按三角分布计算, $u(V_{R1}) = 0.10 / \sqrt{6} = 4.08 \times 10^{-2}\text{ ml}$ 。(2)重复性:属A类不确定度。将100 ml量瓶加水至刻度,称量,重复操作10次,用贝塞尔公式法评定,得到标准偏差为0.0485 ml,则不确定度 $u(V_{R2}) = 0.0485 / \sqrt{10} = 1.53 \times 10^{-2}\text{ ml}$ 。(3)温度:属B类不确定度。100 ml量瓶在20 ℃下校准,实验室环境温度为24.3 ℃,水的体积膨胀系数为 2.1×10^{-4} ,按矩形分布计算,则不确定度 $u(V_{R3}) = 2.10 \times 10^{-4} \times 100 \times (24.3 - 20) / \sqrt{3} = 5.21 \times 10^{-2}\text{ ml}$ 。由以上3项合成得到 $u(V_R) =$

$\sqrt{(4.08 \times 10^{-2})^2 + (1.53 \times 10^{-2})^2 + (5.21 \times 10^{-2})^2} = 6.80 \times 10^{-2}\text{ ml}$,则相对标准不确定度 $u_{rel}(V_R) = 6.80 \times 10^{-2} / 100 = 6.80 \times 10^{-4}$ 。

3.3.4 对照品色谱峰面积的相对标准不确定度 $u_{rel}(A_R)$ 即进样重复性,属A类不确定度。取对照品溶液连续进样6次,用贝塞尔公式法评定,得到色谱峰面积的标准偏差为9 368.7,平均峰面积为2 643 407.8,则不确定度 $u(A_R) = 9 368.7 / \sqrt{6} = 3 824.7$,相对标准不确定度 $u_{rel}(A_R) = 3824.7 / 2 643 407.8 = 1.45 \times 10^{-3}$ 。

3.3.5 供试品称量的相对标准不确定度 $u_{rel}(W_x)$ 此分量测量

不确定度的分析同“3.3.2”项。不确定度 $u(W_x) = u(W_R) = 4.16 \times 10^{-2} \text{ mg}$ 。供试品 2 份的称取量分别为 33.5、37.1 mg, 则其相对标准不确定度 $u_{rel}(W_x) =$

$$\sqrt{(4.16 \times 10^{-2}/33.5)^2 + (4.16 \times 10^{-2}/37.1)^2} = 1.67 \times 10^{-3}$$

3.3.6 供试品溶液稀释的相对标准不确定度 $u_{rel}(V_x)$ 测量不确定度的分析同“3.3.3”项。相对标准不确定度 $u_{rel}(V_x) = 6.80 \times 10^{-4}$ 。

3.3.7 供试品色谱峰面积的相对标准不确定度 $u_{rel}(A_x)$ 因检测次数较少, 故采用极差法^[9]计算供试品色谱峰面积引入的不确定度。当 $n=2$ 时, 极差系数 $C=1.13$ 。精密称取 2 份卡托普利片供试品, 分别配制成供试品溶液, 每份溶液重复进样 2 次, 结果详见表 1。

表 1 供试品峰面积测定结果 ($n=2$)

Tab 1 Result of the peak area for test sample ($n=2$)

供试品	峰面积1	峰面积2	平均值 \bar{A}	极差R
供试品1	2 558 321	2 562 089	2 560 205	3 768
供试品2	2 829 325	2 825 369	2 827 347	3 956

故供试品 1 相对标准不确定度 $u_{rel}(A_{x1}) = R_1/(C \times \bar{A}) = 3 768 / (1.13 \times 2 560 205) = 1.30 \times 10^{-3}$, 故供试品 2 相对标准不确定度 $u_{rel}(A_{x2}) = R_2/(C \times \bar{A}) = 3 956 / (1.13 \times 2 827 347) = 1.24 \times 10^{-3}$ 。则此分量的相对标准不确定度 $u_{rel}(A_x) = \sqrt{u_{rel}^2(A_{x1}) + u_{rel}^2(A_{x2})} = 1.80 \times 10^{-3}$ 。

3.3.8 供试品平均片质量的相对标准不确定度 $u_{rel}(\bar{W})$ 主要有两个来源: (1)天平称量过程引入的测量不确定度分析同“3.3.2”项。 $u_1(\bar{W}) = u(W_R) = 4.16 \times 10^{-2} \text{ mg}$ 。(2)药片质量差异的标准不确定度:按照《中国药典》2010年版(二部)附录片剂重量(质)量差异检查法^[9], 取供试品 20 片, 精密称定每片质量, 计算得平均片质量 $\bar{W} = 86.5 \text{ mg}$, 标准偏差 $s(\bar{W}) = 1.2 \text{ mg}$ 。则药片质量差异的标准不确定度 $u_2(\bar{W}) = s(\bar{W})/\sqrt{n} = 1.2/\sqrt{20} = 0.27 \text{ mg}$ 。因此, 供试品平均片质量的标准不确定度 $u(\bar{W}) = \sqrt{u_1^2(\bar{W}) + u_2^2(\bar{W})} = \sqrt{(4.16 \times 10^{-2})^2 + 0.27^2} = 0.27 \text{ mg}$, 其相对标准不确定度 $u_{rel}(\bar{W}) = u(\bar{W})/\bar{W} = 0.27/86.5 = 3.15 \times 10^{-3}$ 。

3.4 计算合成相对标准不确定度 $u_{c,rel}$

测量不确定度各分量的分析结果见表 2 和图 2。

表 2 各分量相对标准不确定度一览

Tab 2 Relative standard uncertainty of each component

分量	不确定度来源	分布	类型	相对标准不确定度	排序
$u_{rel}(P_R)$	对照品纯度	矩形	B类	2.90×10^{-4}	7
$u_{rel}(W_R)$	天平示值	矩形	B类	4.07×10^{-3}	1
$u_{rel}(V_R)$	称量重复性	矩形	B类		
	校准	三角	B类		
	重复性	正态	A类	6.80×10^{-4}	6
$u_{rel}(A_R)$	温度	矩形	B类		
	色谱峰面积	正态	A类	1.45×10^{-3}	5
$u_{rel}(W_x)$	天平示值	矩形	B类		
	称量重复性	矩形	B类	1.67×10^{-3}	4
$u_{rel}(V_x)$	校准	三角	B类		
	重复性	正态	A类	6.80×10^{-4}	6
	温度	矩形	B类		
$u_{rel}(A_x)$	色谱峰面积	正态	A类	1.80×10^{-3}	3
$u_{rel}(\bar{W})$	天平示值和称量重复性	矩形	B类		
	片质量差异	正态	A类	3.15×10^{-3}	2

则含量测定的合成相对标准不确定度 $u_{c,rel} =$

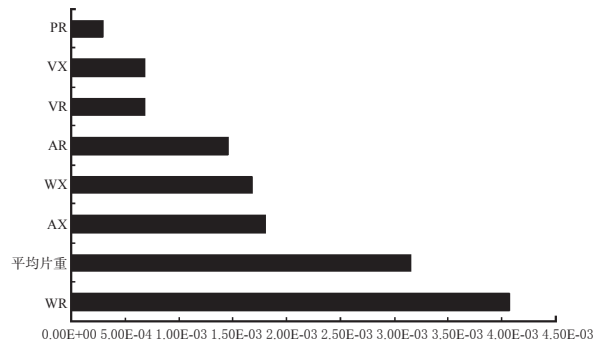


图 2 测量不确定度的分量大小

Fig 2 Value of uncertainty components

$\sqrt{u_{rel}^2(P_R) + u_{rel}^2(W_R) + u_{rel}^2(V_R) + u_{rel}^2(A_R) + u_{rel}^2(W_x) + u_{rel}^2(V_x) + u_{rel}^2(A_x) + u_{rel}^2(\bar{W})} = 5.97 \times 10^{-3}$ 。试验测得卡托普利的百分含量 $X = 100.3\%$, 则合成标准不确定度为:

$$u_c(X) = u_{c,rel} \times X = 5.97 \times 10^{-3} \times 100.3\% = 0.6\%$$

3.5 给出扩展不确定度 U

测量结果符合正态分布, 取置信概率为 95%, 包含因子 $k=2$, 则: $U = k u_c(X) = 2 \times 0.6\% = 1.2\%$ 。

3.6 测量不确定度报告

HPLC 法测定卡托普利片的含量结果表示为 $X = (100.3 \pm 1.2)\%$, $k=2$ 。

4 讨论

由上述测量不确定度的分析评定结果可知, HPLC 法测定卡托普利片含量的不确定度主要来自于对照品的称取量, 其次是药片的质量差异、液相色谱峰面积、供试品的称取量以及稀释过程。提示在检验过程中应选用精度符合要求的分析天平称量, 使用经校正合格的容量仪器进行稀释; 应定期做好 HPLC 仪的计量检定和期间核查工作, 使 HPLC 仪的技术性能处于良好工作状态, 以确保测定结果准确可靠; 对于含量测定结果处于合格边缘的产品应谨慎对待药片质量差异对结果的影响。

参考文献

- [1] 全国法制计量管理计量技术委员会. 测量不确定度评定与表示: JJF1059.1-2012[S]. 北京: 中国质检出版社, 2013.
- [2] 倪育才. 实用测量不确定度评定[M]. 北京: 中国计量出版社, 2004: 9.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 525.
- [4] 全国法制计量管理计量技术委员会. 化学分析测量不确定度评定: JJF1135-2005[S]. 北京: 中国计量出版社, 2005.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. 化学分析中不确定度的评估指南: CNAS-GL06[S]. 北京: 中国计量出版社, 2006.
- [6] 谢琼玉. HPLC 法测定赖诺普利片含量及含量均匀度的不确定度评定[J]. 中国药房, 2013, 24(40): 3 827.
- [7] 翁雪萍, 黄丹莹. HPLC 法测定保健食品中芦荟苷含量不确定度的评定[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6): 1 193.
- [8] Quintela M, Báguena J, Gotor G, et al. Estimation of the uncertainty associated with the results based on the validation of chromatographic analysis procedures: application

二甲双胍治疗多囊卵巢综合征研究进展

黄晓^{1*}, 吉柳², 谢红梅¹, 张蓉^{1#} (1.第三军医大学新桥医院, 重庆 400037; 2.大连市妇幼保健院, 辽宁大连 116033)

中图分类号 R711.75;R977.1⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)12-1143-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.12.30

摘要 目的:为临床更好地应用二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(PCOS)提供参考。方法:以“多囊卵巢综合征”“二甲双胍”“胰岛素抵抗”“激素调节”“诱导排卵”为关键词,查阅1986—2013年间中国知网、PubMed数据库中的国内、外相关文献,综述二甲双胍在PCOS及其并发症中的治疗作用和应用局限。结果与结论:二甲双胍对PCOS胰岛素抵抗的改善、激素水平的调节、排卵功能的促进及心血管疾病、子宫内膜癌变等PCOS并发症均具有较好的作用。但是,在众多的研究中也出现了不同的研究结果,再加上二甲双胍本身具有的不良反应该和其较长的起效时间,所以在临床应用中应注意个体化给药。

关键词 多囊卵巢综合征;二甲双胍;胰岛素抵抗;诱导排卵;激素调节

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)以胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高雄激素血症及停止排卵为特征,是目前最常见的导致育龄期妇女不孕不育和月经紊乱的疾病,其发病率不断增加,已达5%~10%^[1]。加之高胰岛素血症还可增加心血管疾病发病率,并继发糖尿病,故该病已成为妇产科、内分泌科等相关科室临床研究者关注的重要疾病。PCOS的治疗方法多样,包括心理治疗、生活方式干预、手术治疗和药物治疗等,其中主要采用药物治疗。二甲双胍(Metformin, MET)是临床上主要用于治疗2型糖尿病的药物,随着药理学和药效学研究的不断深入, MET被发现不仅能显著改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐量,而且能诱导排卵,降低机体雄激素分泌,故目前已广泛用于PCOS的治疗^[2]。然而,关于MET在治疗PCOS中的应用仍存在争议^[3-4],在2007年的欧洲人类生殖与胚胎学会和美国生殖医学会(EHSRE/ASRM)发起的关于PCOS治疗原则的研讨会上,提出“二甲双胍用于伴葡萄糖耐量异常的PCOS患者的治疗应当受到限制”^[5]。由于这种争议的存在,激起了更多的医药科研工作者开展对MET治疗PCOS的研究。笔者以“多囊卵巢综合征”“二甲双胍”“胰岛素抵抗”“激素调节”“诱导排卵”为关键词,查阅1986—2013年间中国知网、PubMed数据库中的国内、外相关文献,就近年来MET治疗PCOS研究进展作一综述。

1 MET对PCOS的治疗作用

1.1 MET对PCOS胰岛素抵抗的改善

PCOS常伴有胰岛素抵抗、高胰岛素血症、血糖增高、肥胖

和脂质代谢紊乱等,其中胰岛素抵抗被认为是PCOS代谢紊乱的中心环节,可造成不良妊娠等严重后果,所以改善胰岛素抵抗已成为PCOS治疗的主要方向之一。

MET可以改善糖尿病患者的胰岛素抵抗是其用于PCOS患者治疗的理论基础。一项随机临床研究发现, MET能显著降低PCOS患者空腹血糖(FBS)、血清甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)的水平,显著改善稳态模式下的胰岛素抵抗,且在降低体质量和改善体质量指数(Body mass index, BMI)方面比吡格列酮效果更加明显^[6]。胰岛素抵抗通常伴随肥胖症状,根据新的分型标准,可将PCOS分为肥胖型和非肥胖型,且两者高雄激素血症形成的原因不同:肥胖型与胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症促进了雄激素的合成有关;而非肥胖型与促黄体生成素(LH)/促卵泡生成激素(FSH)比值升高有关。MET不仅能改善肥胖型PCOS的胰岛素抵抗,对非肥胖型PCOS也具有较好的疗效。一项病例研究结果显示, MET在治疗1例19岁的非肥胖型PCOS患者6个月后,患者月经周期规则,血清睾酮(T)水平降低,胰岛素抵抗症状显著改善,且这些疗效是独立于体质量降低和生活方式改变而存在的^[7]。另外一项对非肥胖型PCOS患者研究的临床试验还发现,二甲双胍与醋酸环丙孕酮联合使用6个月,可显著降低患者的BMI和腰臀比(Waist: Hip ratio, WHR),增加胰岛素敏感性,同时作为对照的醋酸环丙孕酮组在治疗前后差异无统计学意义^[8]。

1.2 MET对PCOS激素水平的调节

激素水平紊乱特别是高雄激素血症一直被认为是PCOS

to the determination of chlorides by high performance liquid chromatography and of fatty acids by high resolution gas chromatography[J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1 223:

* 药师。研究方向:临床药理学。电话:023-68774133。E-mail: xiaoxiao_198686@126.com

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话: 023-68755580。E-mail: zrcq73@163.com

107.

[9] Konieczka P, Namieśnik J. Estimating uncertainty in analytical procedures based on chromatographic techniques [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1 217(6):882.

[10] 全国流量容量计量技术委员会. 常用玻璃量器检定规程: JJG196-2006[S]. 北京: 中国计量出版社, 2006.

(收稿日期:2013-10-21 修回日期:2014-01-24)