

# 高效液相色谱法测定左卡尼汀注射液的含量及杂质 A

袁彩君<sup>1</sup> 朱天新<sup>2</sup>

1.河南省驻马店市中心医院药剂科,河南驻马店 463000;2.河南欣泰药业有限公司,河南驻马店 463000

**[摘要]** 目的 建立一种以阴离子色谱柱为分离介质测定左卡尼汀注射液含量及杂质 A 的高效液相色谱法。方法 色谱柱为 PhenoSphere 5u SAX 80A(250 mm×4.60 mm),柱温 30℃;流动相为乙腈:磷酸盐溶液(磷酸二氢钾 6.81 g/L,以氢氧化钠溶液调节 pH 为 4.7)=65:35;检测波长为 205 nm,进样量 20 μl;流速 1.0 ml/min,外标法计算。结果 左卡尼汀和杂质 A 得到有效分离,分离度>1.5,辅料及流动相不干扰测定;左卡尼汀的检出限和定量限分别为 0.5、2 μg/ml,左卡尼汀杂质 A 的检出限、定量限分别为 20、50 ng/ml;左卡尼汀在 1034~8274 μg/ml 范围内线性关系良好( $r^2=0.99996$ ),杂质 A 在 0.25~25 μg/ml 范围内线性关系良好( $r^2=0.99987$ );左卡尼汀和杂质 A 平均回收率分别为 101.29%( $RSD=0.55%$ )、100.35%( $RSD=1.79%$ )。结论 该方法专属、准确、简便,可用于左卡尼汀注射液的含量和杂质 A 测定。

**[关键词]** 左卡尼汀注射液;左卡尼汀;杂质 A;高效液相色谱法;测定

**[中图分类号]** R927.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1674-4721(2015)07(a)-0008-06

## Content and impurity A of levocarnitine injection determined by high performance liquid chromatography

YUAN Cai-jun<sup>1</sup> ZHU Tian-xin<sup>2</sup>

1.Department of Pharmacy,Zhumadian Central Hospital in Henan Province,Zhumadian 463000,China;2.Xintai Pharmaceutical Co., LTD. of Henan Province,Zhumadian 463000,China

**[Abstract] Objective** To establish a high performance liquid chromatography (HPLC) method determining the content and impurity A of levocarnitine injection selecting anion chromatographic column as separation medium. **Methods** The column was PhenoSphere 5u SAX 80A (250×4.60 mm) and the column temperature was 30 °C.The mobile phase was the ratio of acetonitrile and phosphate solution (potassium dihydrogen phosphate of 6.81 g/L regulated by sodium hydroxide solution with the pH of 4.7) was 65:35.The detection wavelength was 205 nm and injection volume was 20 μl. The flow velocity was 1.0 ml/min and the outcome were calculated by external standard method. **Results** Levocarnitine and impurity A was effectively separated,and the degree of separation was over 1.5.Determination was not interfered by adjuvant material or mobile phase.The limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) of levocarnitine was 0.5 μg/ml and 2 μg/ml respectively.The LOD and LOQ of impurity A in levocarnitine was 20 ng/ml and 50 ng/ml respectively. Ranging from 1034 to 8274 μg/ml,levocarnitine displayed a good linear relationship ( $r^2=0.99996$ ).Ranging from 0.25 to 25 μg/ml,impurity A displayed a good linear relationship ( $r^2=0.99987$ ).The average recovery rate of levocarnitine and impurity A was 101.29% ( $RSD=0.55%$ ) and 100.35% ( $RSD=1.79%$ ). **Conclusion** The established method is specific,accurate and convenient,which can be used for the determination of content and impurity A in levocarnitine injection.

**[Key words]** Levocarnitine injection;Levocarnitine;Impurity A;High performance liquid chromatography;Determination

左卡尼汀(levocarnitine,LC)又称左旋肉毒碱,其主要功能是将长链脂肪酸运至线粒体进行β-氧化,并产生能量;它还能加速乙酰乙酸的氧化,在酮体代谢中起到积极作用。LC参与异亮氨酸和亮氨酸等代谢产物的转运,有益于氨基酸的正常代谢,并参与精子的成熟过程;其对脂溶性维生素A、E和D及钙、磷的吸收还有协同作用<sup>[1]</sup>。

LC注射液首先由意大利Sigma-Tau公司研制生

产,并于1999年12月通过FDA批准上市,用于尿毒症、心血管疾病如心绞痛<sup>[2-3]</sup>、心肌梗死<sup>[4]</sup>、心力衰竭等<sup>[5]</sup>、中枢神经系统退行性疾病<sup>[6]</sup>、肾病<sup>[7-9]</sup>、肝病<sup>[10-11]</sup>、糖尿病<sup>[12]</sup>等疾病的治疗,临床应用越来越广泛。LC与LC制剂的测定方法较多,有酶法<sup>[13]</sup>、放射性同位素法<sup>[14]</sup>、光学法<sup>[15]</sup>、滴定法<sup>[16]</sup>、柱前衍生化HPLC法<sup>[17-19]</sup>、反相色谱法<sup>[20-22]</sup>等,其中酶法、同位素法、光学法、滴定法精密度、重复性较差;柱前衍生化HPLC法主要用于血药、

尿液浓度监测<sup>[17-18]</sup>或异构体测定<sup>[19]</sup>,尚无检测杂质 A 的报道。国家药品标准<sup>[22]</sup>收载的方法不能很好地将 LC 和其杂质 A 分开、欧盟药典<sup>[23]</sup>所选用的色谱柱为丙胺基甲基硅烷键合硅胶柱(aminopropylm ethylsilyl silicagel),在国内尚未找到相应的色谱柱,且该标准对 LC 与其杂质 A 的分离度限度要求( $\geq 0.9$ )较低。本试验建立了以阴离子交换柱为分析介质的 LC 注射液高效液相色谱法(HPLC),可用于该注射液的含量测定及杂质 A 控制。

### 1 仪器与试剂

高效液相色谱仪(岛津 LC-10A 二元泵),电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),水为注射用水,乙腈为色谱纯,磷酸二氢钾、氢氧化钠均为分析纯;左卡尼汀注射液,河南欣泰药业有限公司生产,规格:1 g:5 ml,批号 20100801、20100802、20100803;左卡尼汀注射液,意大利 Sigma-Tau 生产,规格:1g:5 ml,批号 080480;LC 对照品(美国药典会,批号 CAT. No. 1359903),LC 杂质 A 对照品:美国药典会,批号 CAT. No.1359925。

### 2 方法与结果

#### 2.1 色谱条件

色谱柱:PhenoSphere 5u SAX 80A(250 mm×4.60 mm) 检测波长:205 nm,柱温:30℃。流动相:乙腈:磷酸盐(磷酸二氢钾 6.81 g/L,以氢氧化钠溶液调节 pH 为 4.7)=65:35。流速为 1.0 ml/min,进样量为 20  $\mu$ l。

#### 2.2 溶液制备

2.2.1 LC 对照品溶液 精密称取适量 LC 对照品,置 25 ml 容量瓶中,加流动相溶解并稀释成约 5 mg/ml 溶液,振摇、混匀备用。

2.2.2 参比溶液 a 精密称取 LC 杂质 A 对照品适量用水溶解并稀释成每毫升含 0.25 mg 的溶液,再精密量取 1.0 ml 用流动相稀释至 10.0 ml,使成 25  $\mu$ g/ml 的溶液(杂质 A 浓度为 LC 对照品溶液浓度的 0.5%),振摇、混匀备用。

2.2.3 参比溶液 b 精密称取 LC 杂质 A 对照品适量用水溶解并稀释成每毫升含 1.0 mg 的溶液,再精密量取 1.0 ml 用流动相稀释至 10.0 ml,使成 100  $\mu$ g/ml 的溶液,振摇、混匀备用。

2.2.4 参比溶液 c 精密称取 LC 对照品适量,用参比溶液 b 溶解并稀释成每毫升约含 LC 对照品 10 mg 的溶液,振摇、混匀备用。

2.2.5 供试品溶液 精密量取 LC 注射液 1.25 ml,用流动相稀释至 50 ml,振摇、混匀备用。

#### 2.3 专属性

2.3.1 破坏性试验 ①未破坏:取 LC 约 0.1 g,置于 10 ml

容量瓶中,用 2 ml 注射用水溶解,再加入流动相至刻度,摇匀,作为供试品溶液;②酸破坏:取 LC 约 0.1 g,置于 10 ml 容量瓶中,用 0.5 mol/L 盐酸溶液 2 ml 溶解,1 h 后用 1 mol/L 氢氧化钠中和,再加入流动相至刻度,摇匀,作为供试品溶液;③碱破坏:取 LC 约 0.1 g,置于 10 ml 容量瓶中,用 0.5 mol/L 氢氧化钠溶液 2 ml 溶解,1 h 后用 1 mol/L 盐酸中和,再加入流动相至刻度,摇匀,作为供试品溶液;④氧破坏:另取 LC 约 0.1 g,置于 10 ml 容量瓶中,用过氧化氢溶液(3 滴加水至 25 ml)2 ml 溶解,1 h 后用加入流动相至刻度,摇匀,作为供试品溶液;⑤高温破坏:取 LC 原料约 0.5 g,用注射用水 10 ml 溶解,于 100℃水浴 2 h,取 2 ml 置于 10 ml 容量瓶中,加入流动相至刻度,振摇混匀,作为供试品溶液;⑥光破坏:取 LC 原料约 0.5 g,用注射用水 10 ml 溶解,强光照射 4 h,取 2 ml 置于 10 ml 容量瓶中,加入流动相至刻度,振摇混匀,作为供试品溶液。

分别用选定的色谱条件进行试验,结果表明在该色谱条件下 LC 降解产生的各杂质峰与主成分峰能很好分离,分离度均 $>1.5$ ,各破坏性试验样品色谱图见图 1。

2.3.2 干扰试验 按处方取辅料,依供试品溶液制备法制备空白辅料溶液,分别取空白辅料溶液、空白流动相、LC 对照品溶液、参比溶液 c 20  $\mu$ l,按 2.1 项下的色谱条件进行试验,结果见图 2,辅料及流动相在 LC 对照品和杂质 A 对照品的保留时间处无干扰;LC 与最近的杂质峰(杂质 A)的分离度为 1.895,LC 的理论塔板数为 1369,杂质 A 的理论板数为 2417。

#### 2.4 LC 和 LC 杂质 A 的检出限和定量限

精密量取 LC 对照品溶液,逐步稀释配制系列浓度的溶液,分别进样测定,以信噪比( $S/N$ ) $\geq 3$  计算检出限, $S/N$  $\geq 10$  计算定量限;另将参比溶液 a 用流动相稀释成不同浓度溶液,同法测定检出限和定量限。结果 LC 的检出限和定量限分别为 0.5、2.0  $\mu$ g/ml,LC 杂质 A 的检出限和定量限分别为 20、50 ng/ml,色谱图见图 3。

#### 2.5 线性关系考察

2.5.1 LC 线性关系考察 精密称取 LC 对照品适量,加流动相溶解并稀释至 10 mg/ml,精密吸取上述溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0 ml 置 10 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,分别吸取 20  $\mu$ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。以进样浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,将峰面积( $y$ )对应 LC 浓度( $x$ )进行回归,得方程: $y=876.635 1091x+39 115.3624$ , $r^2=0.999 96$ ( $n=7$ )。LC 进样浓度在 1034~8274  $\mu$ g/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

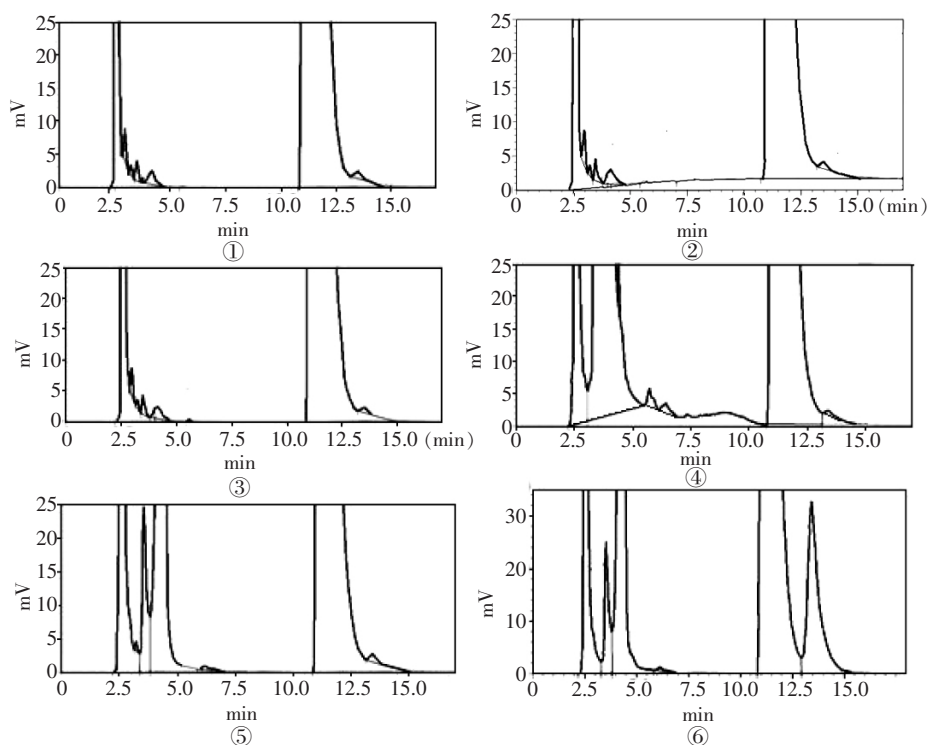


图 1 样品破坏性试验的色谱图

①未被破坏的样品;②高温破坏 2 h 样品;③强光破坏样品;④氧破坏样品;⑤酸破坏样品;⑥碱破坏样品。保留时间<5.5 min 的峰为空白溶剂或流动相吸收峰

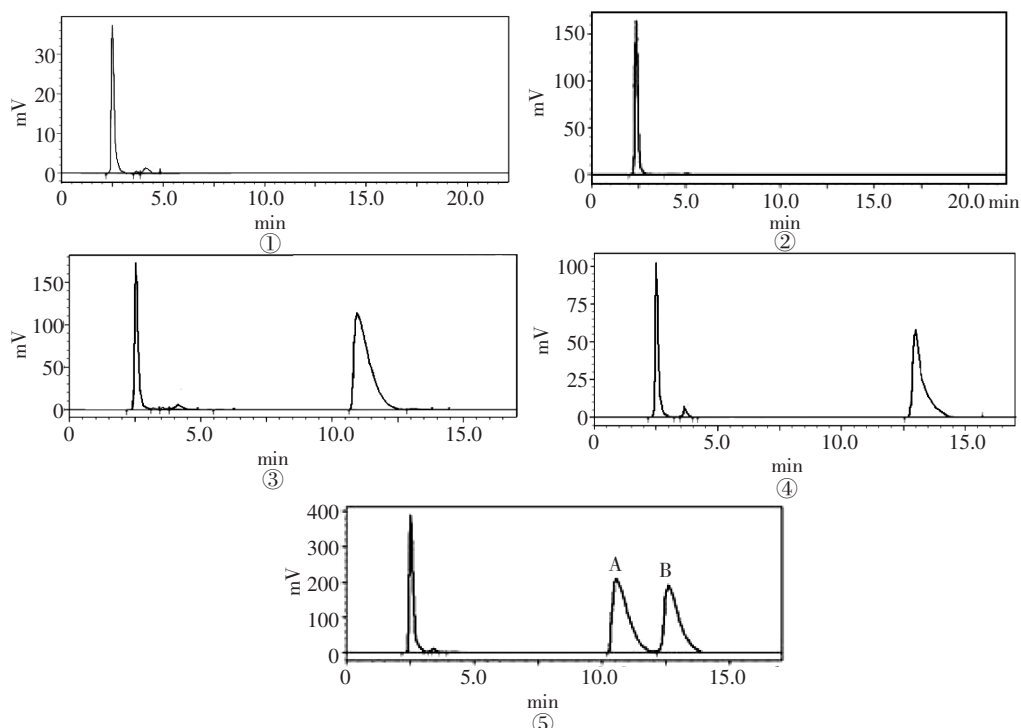


图 2 辅料和溶剂及样品测定干扰试验的色谱图

①空白辅料。②空白溶剂(流动相)。③LC 对照品。④LC 杂质 A 对照品。⑤ 参比溶液 c(每毫升含 LC 对照品 10 mg、杂质 A 对照品 100 μg)。A:LC,峰面积为 9041852;B:LC 杂质 A,峰面积为 7696798

2.5.2 杂质 A 线性关系考察 取 LC 杂质 A 对照品适量,加流动相溶解并稀释至 25 μg/ml,精密吸取上述溶液 0.1、1.0、2.0、5.0、10.0 ml 置 10 ml 量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,分别吸取 20 μl 注入液相色谱仪,记录色谱

图。以进样浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,将峰面积(y)对应杂质 A 浓度(x)进行回归,得方程: $y=70\ 089.711\ 57x-7196.889\ 747$ , $r^2=0.999\ 87$ ( $n=5$ )。杂质 A 进样浓度在 0.25~25 μg/ml 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

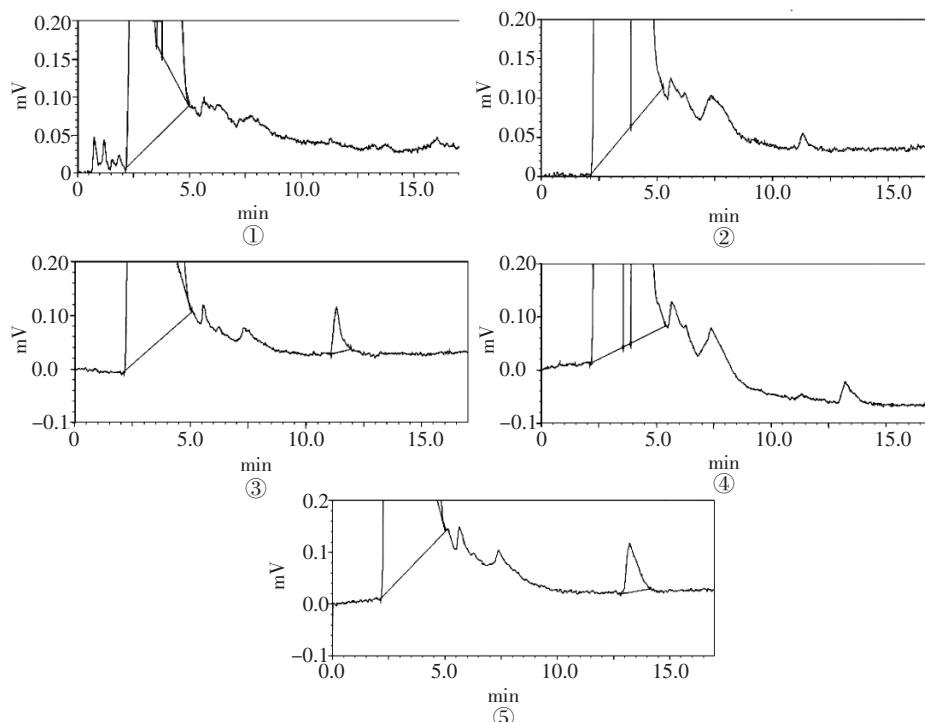


图3 LC 和 LC 杂质 A 检出限和定量限测定的色谱图

①空白溶剂对照;②LC 对照品溶液(0.5 µg/ml);③ LC 对照品溶液(2 µg/ml);④LC 杂质 A 对照品溶液(20 ng/ml);⑤LC 杂质 A 对照品溶液(50 ng/ml)

### 2.6 精密度试验

精密称取 LC 对照品适量,加流动相溶解并稀释至 5 mg/ml,摇匀备用。吸取 20 µl 注入液相色谱仪,记录色谱图,连续进样 6 次,记录 LC 和杂质 A 对应峰的峰面积,分别计算平均值和相对标准偏差(RSD),结果 LC 对应峰和杂质 A 对应峰峰面积平均值的 RSD 分别为 0.38%、1.62%(n=6)。

### 2.7 稳定性试验

取 2.6 项下制作的溶液,分别在 0、2、4、6、8 h 测定,结果 5 次测定值基本不变,LC 对应峰和杂质 A 对应峰峰面积平均值的 RSD 分别为 0.093%、1.01%(n=5),显示样品溶液在 8 h 内稳定。

### 2.8 重复性试验

精密量取同一样品共 6 份,分别加流动相溶解并稀释至 5.0 mg/ml,测定含量,结果 LC 对应峰和杂质 A 对应峰峰面积平均值的 RSD 分别为 0.32%、1.83%,说明重复性良好。

### 2.9 LC 加样回收率试验

依法配制 LC 4.0、5.0、6.0 mg/ml 低、中、高 3 种浓度溶液各 3 份,每份分别按每支的处方量加入辅料,混匀,滤过,依法测定,LC 平均回收率为 101.29(n=9),RSD 为 0.55%,结果见表 1,表明辅料对测定无干扰,回收完全。

表 1 LC 回收率测定结果

序号	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
1	4.0	4.09	102.25		
2	4.0	4.10	102.50		
3	4.0	4.09	102.25		
4	5.0	5.13	102.6		
5	5.0	5.16	103.2	101.29	0.55
6	5.0	4.95	99.0		
7	6.0	5.99	99.83		
8	6.0	5.98	99.67		
9	6.0	6.02	100.33		

### 2.10 LC 杂质 A 加样回收率试验

依法配制 LC 杂质 A 12.5、25.0、37.5 µg/ml 低、中、高 3 种浓度溶液各 3 份,每份分别按每支的处方量加入辅料,混匀,滤过,依法测定,杂质 A 平均回收率为 100.35(n=9),RSD 为 1.79%,结果见表 2,表明辅料对测定无干扰,回收完全。

表 2 LC 杂质 A 加样回收率试验结果

序号	加入量(µg/ml)	测得量(µg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
1	12.5	12.153	97.22		
2	12.5	12.607	100.86		
3	12.5	12.308	98.46		
4	25.0	25.48	102.92		
5	25.0	24.74	98.97	100.35	1.79
6	25.0	25.21	100.82		
7	37.5	37.75	100.66		
8	37.5	38.20	101.86		
9	37.5	38.01	101.36		

## 2.11 样品含量测定

精密吸取 LC 注射液三个批次样品各 1 ml, 加流动相制成每毫升含 5 mg 的溶液作为供试品溶液, 取 20  $\mu$ l 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取 2.2 项下的 LC 对照品溶液和参比溶液 a, 同法测定, 按外标法计算 LC 和杂质 A 的量, 结果见表 3。

表 3 LC 注射液含量测定结果

样品批号	样品来源	LC 含量 (%)	杂质 A 含量 (%)
20100801	河南欣泰药业	99.6	0.00126
20100802	河南欣泰药业	93.8	0.00118
20100803	河南欣泰药业	97.6	0.00123
080480	意大利 Sigma-Tau	101.5	0.25658

## 3 讨论

在主药强酸、强碱破坏试验及强光照试验以及高温试验过程中发现, 在本实验 HPLC 色谱条件下, 在相对于主峰保留时间 1.20 处能检出有关物质, 经与 LC 杂质 A 对照品对比可知本杂质即为杂质 A。为保证产品质量, 欧洲药典<sup>[23]</sup>、美国药典<sup>[24]</sup>均对 LC 杂质 A 的限度做出规定, 现有 LC 注射液国家药品标准<sup>[22]</sup>只对总杂质限度做出规定(自身对照法, <2%), 未对已知杂质 A 的限度做出明确规定。文献[20]和本文 2.3.2 项数据均显示 LC 杂质 A 的响应值远大于 LC, 采用自身对照法单纯控制总杂质限度难以有效控制 LC 制剂的质量。此外, 国家药品标准<sup>[16, 22]</sup>规定的 LC 有关物质测定方法不能将 LC 和杂质 A 有效分开, 我们曾尝试用 C<sub>18</sub> 柱来分析 LC 及杂质 A, 但两者分离度很小, 改变流动相比也难以将两者的分离度提高到 0.9 以上而放弃。

根据 LC 在水溶液中显弱酸或弱碱性, 在水溶液中分子带有一定电荷的特点, 参考 EP 6.0<sup>[23]</sup>收载的 LC 标准, 我们选择强阴离子交换柱 PhenoSphere 5u SAX 80A 为分析介质, 在流动相为乙腈:磷酸盐(磷酸二氢钾 6.81 g/L, 以氢氧化钠溶液调节 pH 为 4.7)=65:35、流速 1.0 ml/min 的色谱条件下, LC 和降解产生的各杂质峰得到有效分离, LC 和最近杂质峰(杂质 A)的分离度>1.5, 辅料及流动相不干扰 LC 及杂质 A 的测定。

在该色谱条件下, LC 的检出限和定量限分别为 0.5、2.0  $\mu$ g/ml, LC 杂质 A 的检出限、定量限分别为 20、50 ng/ml; LC 在 1034~8274  $\mu$ g/ml 范围内线性关系良好, 杂质 A 在 0.25~25  $\mu$ g/ml 范围内线性关系良好。

试验结果表明该方法简便、准确、专属, 可用于 LC 注射液的含量测定和有关物质——杂质 A 的检测。

## [参考文献]

- [1] 朱宏明, 刘青, 房志仲. 左卡尼汀的药理及临床应用研究进展[J]. 天津药学, 2014, 26(4): 58-63.
- [2] 苏庆丰, 张林虎, 张虹. 左卡尼汀治疗心绞痛的临床疗效[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(11): 107-108.
- [3] Moselhy SS, Demerdash SH. Serum free L-carnitine in association with myoglobin as a diagnostic marker of acute myocardial infarction[J]. Clin Biochem, 2009, 42(1-2): 78-82.
- [4] 毛霖颖, 郑雪冰, 杨乐, 等. 左卡尼汀对急性心肌梗死心源性休克患者心功能及心肌酶的调节作用[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(9): 1254-1256.
- [5] 黎琳. 左卡尼汀治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(7): 56-58.
- [6] 屈明玥. 番茄红素拮抗氧化应激诱导的神经元损伤及分子机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.
- [7] 唐敏. 左卡尼汀联合重组人促红细胞生成素治疗肾性贫血的效果观察[J]. 中国当代医药, 2014, 21(14): 109-110.
- [8] 黄劲松, 毛丹. 左卡尼汀治疗肾性贫血 30 例疗效观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(27): 4721-4722.
- [9] 付文静, 邓英辉, 张沛, 等. 左卡尼汀对维持性血液透析患者低血压的治疗作用[J]. 北京医学, 2011, 33(2): 131-133.
- [10] Neri S, Pistone G, Saraceno B, et al. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon- $\alpha$  in the treatment of patients with hepatitis C[J]. Neuropsychobiology, 2003, 47(2): 94-97.
- [11] 傅熙玲. 左卡尼汀与肝病的相关性[J]. 中国医药科学, 2011, 1(6): 30-31.
- [12] Kajimoto Y, Kaneto H. Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1011: 168-176.
- [13] 刘惠兰, 张晓洁, 曹峰. 血液透析患者静脉应用左旋肉碱(可益能)的药代动力学研究[J]. 中国血液净化, 2003, 2(6): 298-300, 310.
- [14] 梅长林, 徐洪实, 顾书华, 等. 血液透析病人血浆游离肉碱测定及临床意义[J]. 中华医学检验杂志, 1998, 21(6): 355-357.
- [15] Fuller RK, Hoppel CL. Elevated plasma carnitine in hepatic cirrhosis[J]. Hepatology, 1983, 3(4): 554-558.
- [16] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准·新药转正标准·第 64 册[Z]. 2008: 128-129.
- [17] 曹玉, 李萍, 徐毅君, 等. 柱前衍生高效液相色谱法检测人血浆及尿液中左卡尼汀含量[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(15): 1265-1268.

(下转第 20 页)

- [18] 邵景华. 截石位手术 316 例并发症预防及护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2009, 15 (18) :91-92.
- [19] 陈莉莉, 蔡万红. 舒适护理在手术患者的应用效果评价[J]. 吉林医学, 2014, 35(10) :2238.
- [20] 陈玲芳. 改良截石位在宫、腹腔镜联合诊治不孕症手术护理中的应用[J]. 现代医院, 2012, 12(11) :71-73.
- [21] 李莲英, 胡敏芝, 马雪莲, 等. 阴道入路手术截石体位安置改进对术野清晰度影响的研究[J]. 护理研究, 2014, 28(1B) :212-213.
- [22] 涂瑾. 经尿道膀胱肿瘤电切术体位固定方法改良的应用效果[J]. 实用临床医学, 2011, 12(12) :81-82.
- [23] 陈少莲, 梁丽萍, 黄琪花, 等. 门诊手术患者改良截石位术后下肢不同放法对下肢深静脉血栓形成的影响[J]. 国际护理学杂志, 2010, 29(5) :715-716.
- [24] Perez RO, Pécora RA, Giannini CG, *et al.* Lower limb compartment syndrome associated with Lloyd-Davies/lithotomy position in colorectal surgery[J]. *Hepatogastroenterology*, 2004, 51(55) :100-102.
- [25] Kretchmer T, Antoniadis G, Vetal B. Evaluation of iatrogenic lesions in 722 surgically treated cases of peripheral nerve trauma[J]. *J Neurosurg*, 2001, 94(6) :905-912.
- [26] Wamer MA, Wamer DO, Harper CM, *et al.* Lower extremity neuropathies associated with lithotomy positions [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(4) :938-942.
- [27] Biais M, Bemard O, Ha JC, *et al.* Abilities of pulses pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(4) :407-413.
- [28] Wu CY, Lee TS, Chan KC, *et al.* Does targeted pre-load optimisation by stroke volume variation attenuate a reduction in cardiac output in the prone position[J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(7) :760-764.
- [29] Farag E, Sessler DI, Kovaci B, *et al.* Effects of crystalloid versus colloid and the  $\alpha$ -2 agonist brimonidine *versus* placebo on intraocular pressure during prone spine surgery: a factorial randomized trial[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(4) :807-815.
- [30] 陈妙钊, 陈蔚双. 改良截石位进行再改良用于腹腔镜直肠癌 Dixon 术[J]. 中国实用医药, 2013, 8(3) :84-85.
- (收稿日期: 2015-01-26 本文编辑: 许俊琴)

(上接第 12 页)

- [18] 曹玉, 李萍, 徐毅君, 等. 糖尿病及其并发症患者血浆中左卡尼汀及其酰化物的含量分析研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(7) :952-955.
- [19] 李庆宜, 王学成, 张超, 等. 柱前衍生化 HPLC 法测定左卡尼汀中光学异构体的研究[J]. 中国药品标准, 2011, 12(5) :381-384.
- [20] 高立军, 王涛, 全东琴. 反相离子对高效液相色谱法测定左卡尼汀注射液中杂质 A 的含量[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(7) :1151-1156.
- [21] 曾援. HPLC 法测定左卡尼汀氯化钠注射液中左卡尼汀的含量[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(6) :63-65.
- [22] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局·国家药品标准·新药转正标准·第 61 册[Z]. 2008: 221.
- [23] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia* [Z]. 6<sup>th</sup>. 2008: 2257-2258.
- [24] The United States Pharmacopoeia, USP32-NF27[Z]. 2009: 2766-2768.
- (收稿日期: 2015-04-03 本文编辑: 许俊琴)

(上接第 16 页)

- [36] 李树斌. 半夏泻心汤治疗慢性浅表性胃炎 40 例[J]. 医学信息, 2014, 27(6) :398-399.
- [37] 伍辉国, 江克罗. 半夏泻心汤加味治疗慢性浅表性胃炎 60 例[J]. 福建中医药, 2014, 45(2) :50-51.
- [38] 董宁, 梁馨予, 张金, 等. 半夏泻心汤加味方治疗 Hp 相关性胃炎 64 例临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(10) :916-917.
- [39] 李洪娟, 丁鲁. 加减半夏泻心汤治疗慢性胃炎 65 例疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(8) :73-74.
- [40] 龙玉斌. 中西医结合治疗慢性胃炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2014, 20(17) :155.
- [41] 林健钊, 叶金连, 杜建. 加味半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎 82 例临床观察[J]. 福建中医药大学学报, 2014, 24(1) :64-65.
- [42] 武梅, 魏振, 王业梅. 半夏泻心汤加减治疗慢性胃炎临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(6) :584-585.
- [43] 陆登辉. 加味半夏泻心汤为主治疗幽门螺杆菌相关性胃炎 60 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(10) :729.
- [44] 萧树东. 江绍基胃肠病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 358-360.
- (收稿日期: 2015-04-30 本文编辑: 许俊琴)