

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00326

液相色谱-串联质谱法测定家兔血浆中倍他米松

邓 泮¹, 陈笑艳², 戴晓健², 李三鸣^{1*}

1. 沈阳药科大学物理化学教研室, 沈阳 110016

2. 中国科学院上海药物研究所药物代谢研究中心, 上海 201203

[摘要] **目的:**建立液相色谱-串联质谱法测定家兔血浆中倍他米松含量。**方法:**血浆样品经乙醚-正己烷(4:1, V/V)液-液萃取,以乙腈-5 mmol/L 醋酸铵-甲酸(80:20:0.1, V/V/V)为流动相,Zorbax Eclipse XDB-C₁₈柱分离;采用电喷雾电离源,以多反应监测(MRM)方式进行正离子检测,用于定量分析的离子反应分别为 m/z 393→ m/z 373 和 m/z 393→ m/z 355 (倍他米松)和 m/z 406→ m/z 247 (内标,A0)。**结果:**测定血浆中倍他米松方法的线性范围为 15.0~1 000 pg/ml,定量下限为 15.0 pg/ml,日内、日间精密度(RSD)均小于 13.0%,准确度(RE)在-1.4%~-0.6%以内。应用本法对家兔经皮给予二丙酸倍他米松乳膏后的药动学进行研究,结果显示 T_{max} 为(11.0±5.3) h, C_{max} 为(167±28) pg/ml, AUC_{0-t} 为(4.24±1.68) ng·h·ml⁻¹。**结论:**该法选择性强、灵敏度高,适用于二丙酸倍他米松乳膏剂的药代动力学研究。

[关键词] 二丙酸倍他米松;倍他米松;乳膏剂;液相色谱-串联质谱法

[中图分类号] R 917.794 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)03-0326-05

Liquid chromatography/tandem mass spectrometry in determination of betamethasone concentration in rabbit plasma

DENG Pan¹, CHEN Xiao-yan², DAI Xiao-jian², LI San-ming^{1*}

1. Department of Physics and Chemistry, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203

[ABSTRACT] **Objective:** To set up a liquid chromatographic-tandem mass spectrometric (LC/MS/MS) method for determination of betamethasone in rabbit plasma. **Methods:** Betamethasone and the internal standard A0 were extracted from rabbit plasma by liquid-liquid extraction with diethyl ether-hexane (4:1, V/V). Chromatographic separation was performed on a Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ column with a mobile phase consisted of acetonitrile-5 mmol/L ammonium acetate-formic acid (80:20:0.1, V/V/V) at a flow-rate of 0.60 ml/min. A tandem mass spectrometer equipped with electrospray ionization source was used as detector and operated in the positive ion mode. Quantification was performed using multiple reaction monitoring (MRM) of the transitions m/z 393→ m/z 373 and m/z 393→ m/z 355 for betamethasone, and m/z 489→ m/z 357 for the internal standard. **Results:** The linear calibration curves were obtained within the concentration range of 15.0-1 000 pg/ml. The lower limit of quantification was 15.0 pg/ml. The intra- and inter-day relative standard deviation over the entire concentration range was less than 13.0%. The accuracy was in the range of -1.4% to -0.6% in terms of relative error. The method was applied to a pharmacokinetic study of betamethasone dipropionate cream in rabbits. Maximal betamethasone plasma level was observed after (11.0±5.3) h and the C_{max} was (167±28) pg/ml, AUC_{0-t} was (4.24±1.68) ng·h·ml⁻¹ after percutaneous administration of 0.5 g betamethasone dipropionate. **Conclusion:** This method is selective and sensitive, and can be used for the purpose of the pharmacokinetic study of betamethasone dipropionate cream.

[KEY WORDS] betamethasone dipropionate; betamethasone; cream; liquid chromatography-tandem mass spectrometry

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(3): 326-330]

二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)是强效糖皮质激素倍他米松的前药,通过皮肤局部给药后,由皮肤酯酶代谢为倍他米松,发挥抗炎、抗过敏、抗免疫作用,被广泛应用于治疗多种皮肤病^[1-2]。皮

肤局部给药方式可直接作用于病灶部位,避免药物体内吸收,减轻了糖皮质激素类药物的不良反应,但在剂量过大或治疗时间过长的情况下仍可出现各种不良反应。因此需要建立灵敏的方法,测定倍他米松的

[收稿日期] 2007-11-05 **[接受日期]** 2008-01-09

[作者简介] 邓 泮,硕士生, E-mail: panda4177@126.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 024-23986258, E-mail: li_sanming@sina.com

血药浓度,用于药物安全性评价。

Petersen 等^[4]曾采用液相色谱-紫外检测法(HPLC-UV)测定血浆中倍他米松的浓度,最低定量限为 10.0 ng/ml。曾有文献^[1,5-7]报道以液相色谱-串联质谱法(LC/MS/MS)测定血浆中倍他米松的浓度,最低定量限可达到 50.0 pg/ml^[5]。本实验发现家兔经皮给予 0.5 g 二丙酸倍他米松后,血浆中倍他米松 C_{max} 低于 200 pg/ml,已有的分析方法不能满足二丙酸倍他米松乳膏剂药代动力学研究的要求。

本实验旨在建立一种灵敏的 LC/MS/MS 法,测定家兔血浆中倍他米松的浓度,并用于二丙酸倍他米松乳膏剂的药代动力学研究。

1 材 料

1.1 仪器 LC-20AD 型输液泵及 SIL-HTA 型自动进样器,日本岛津公司;API4000 型液相色谱-串联质谱联用仪,配有电喷雾电离源(ESI)以及 Analyst 1.4.1 数据处理系统,美国 Applied Biosystems 公司;TurboVap 蒸发仪,美国 Zymark 公司;Milli-Q Gradient 超纯水系统,法国 Millipore 公司。

1.2 药品与试剂 倍他米松对照品(纯度 99.6%)购自中国药品生物制品检定所;A0 对照品(纯度 100%)由中国科学院上海药物研究所提供;二丙酸倍他米松乳膏(二丙酸倍他米松含量为 0.05%);甲醇(Sigma 公司,美国),乙腈(Merck,德国),醋酸铵(Tedia,美国)和甲酸(Tedia,美国)均为色谱纯;水为 Millipore 超纯水;空白家兔血浆由苏州动物实验研究中心提供。

2 方法和结果

2.1 色谱条件 色谱柱为 Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm,5 μm,美国安捷伦公司);预柱为 C₁₈ 柱(4 mm×3.0 mm,5 μm,美国 Phenomenex 公司);流动相为乙腈-5 mmol/L 醋酸铵-甲酸(80:20:0.1,V/V/V);流速为 0.60 ml/min;进样量为 20 μl;柱温为 25℃。

2.2 质谱分析 电喷雾电离源(ESI 源);源喷射电压为 4 200 V,温度为 400℃,离子源气体 1(N₂)压力为 414 kPa,离子源气体 2(N₂)压力为 345 kPa,气帘气体(N₂)压力 69 kPa;碰撞气(N₂)压力为 20.7 kPa;正离子方式检测;去簇电压(DP)为 45 V;扫描方式为多反应监测(MRM),用于定量分析的离子反应分别为 m/z 393→ m/z 373 和 m/z 393→ m/z 355(倍他米松)和 m/z 406→ m/z 247(内标,A0);扫描时间为 0.2 s。碰撞能量分别为 15 eV(倍他米松)和

33 eV(内标,A0)。倍他米松和内标 A0 在 ESI 正离子电离方式下,主要生成 $[M+H]^+$ 的准分子离子峰,分别为 m/z 393 和 m/z 406。选择性对 $[M+H]^+$ 峰进行产物离子全扫描质谱分析(图 1),倍他米松生成的主要碎片离子为 m/z 373 和 m/z 355;内标生成的主要碎片离子为 m/z 247;将其作为 MRM 扫描时监测的产物离子。

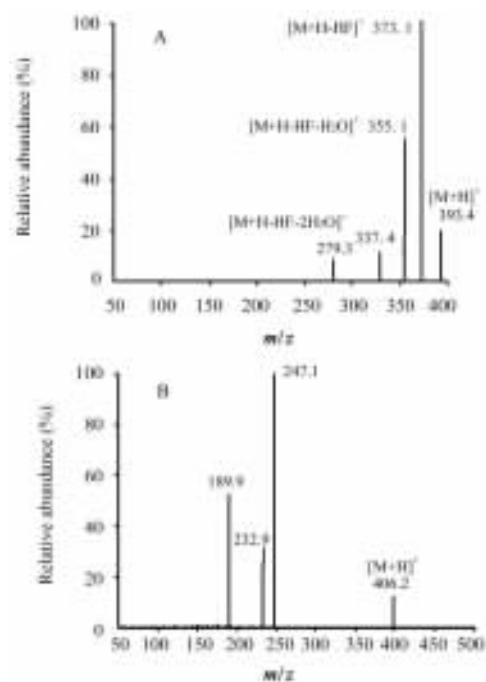


图 1 倍他米松(A)及内标 A0(B)的 $[M+H]^+$ 产物离子全扫描质谱图

Fig 1 Full scan product ion spectra of $[M+H]^+$ of betamethasone (A) and A0 (B)

2.3 血浆样品处理 向 200 μl 血浆中加入 40.0 μl 内标溶液(50.0 ng/ml 的 A0 甲醇溶液),混匀,加 3 ml 乙醚-正己烷(4:1,V/V),涡流混合 1 min,往复振荡 15 min(240 次/min),离心 5 min(2 205×g),取上层有机相于另一试管中,于 40℃ 空气流下吹干,残留物加入流动相 100 μl 溶解,涡流混合,取 20 μl 进行 LC/MS/MS 分析。

2.4 方法的专属性 分别取 6 只家兔的空白血浆 200 μl,除不加内标溶液外,按“2.3 血浆样品处理”项下操作,得典型色谱图(图 2A),结果表明,空白血浆中的内源性物质不干扰倍他米松和内标 A0 的测定。将一定浓度的标准溶液吹干后加入内标溶液和空白血浆,得色谱图(图 2B)。倍他米松和内标 A0 的保留时间分别为 2.70 和 2.20 min(图 2B)。取家兔经皮给予二丙酸倍他米松乳膏(含二丙酸倍他米松 0.5 g)后的血浆样品测定,得色谱图(图 2C)。

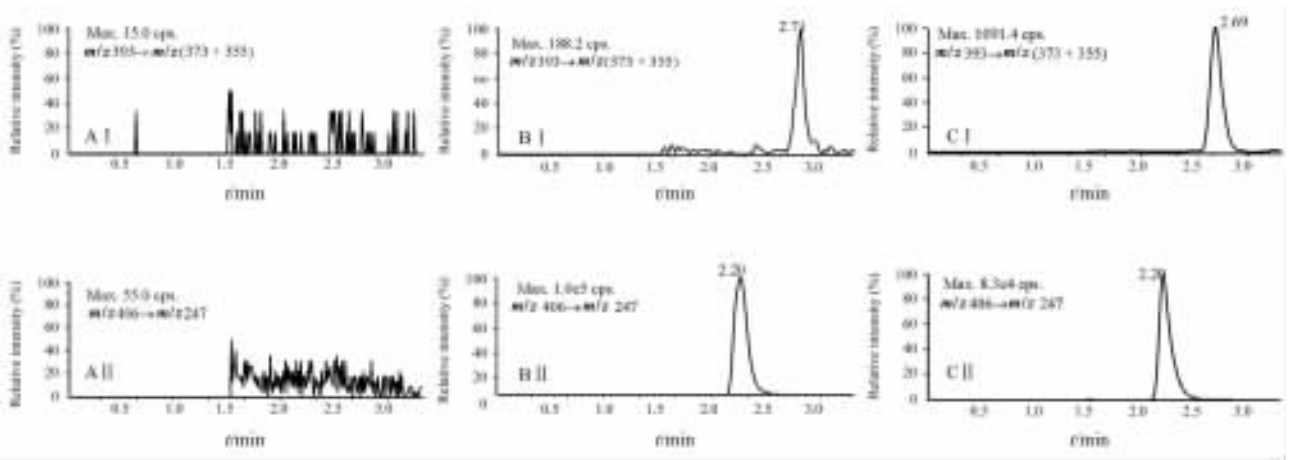


图 2 LC/MS/MS 法定测定家兔血浆中倍他米松和内标 A0 的典型 MRM 色谱图

Fig 2 Typical chromatograms of betamethasone and A0 (IS) in rabbit plasma by multiple reaction monitoring (MRM) scan mode A: Blank plasma sample; B: Blank plasma spiked with betamethasone at 15.0 pg/ml and A0 (internal standard) at 50.0 ng/ml; C: A plasma sample obtained at 8.0 h after percutaneous administration of 0.5 g betamethasone dipropionate to a rabbit. Peaks I and II refer to betamethasone and A0, respectively

2.5 标准曲线和定量下限 标准系列溶液 40 μl 在空气流下吹干后加入空白血浆 200 μl, 配制成为相当于倍他米松血浆浓度分别为 15.0、40.0、100、200、500 和 1 000 pg/ml 的样品, 按“血浆样品处理”项下操作, 建立倍他米松的标准曲线。以待测物浓度为横坐标, 待测物与内标物的峰面积比值为纵坐标, 用加权 ($w = 1/x^2$) 最小二乘法进行回归运算, 求得的直线回归方程即为标准曲线。倍他米松的典型回归方程为 $y = 0.0383x + 0.000132, r = 0.9981$ 。倍他米松血浆浓度为 15.0 pg/ml 的样品在方法确证第 2 天进行 6 样本分析, 并根据当日标准曲线求得每一样本测定浓度, 求得该浓度下的倍他米松日内精密度的 (RSD) 为 10.2%, 准确度 (RE) 为 6.1%, 该结果表明此方法下倍他米松的定量下限可达到 15.0 pg/ml。

2.6 精密度与准确度 取空白血浆 200 μl, 按“2.5 标准曲线和定量下限”项下的方法配制低、中、高 3 个浓度 (倍他米松浓度分别为 40.0、200 和 900 pg/ml) 的质量控制 (QC) 样品, 每一浓度进行 6 样本分析, 连续测定 3 d, 根据当日的标准曲线, 计算 QC 样品的测得浓度。将 QC 样品的结果进行方差分析, 计算方法的准确度与精密度, 结果见表 1。在 3 种浓度下, 倍他米松 QC 样品的日内精密度 (RSD) 均小于 10.7%, 日间精密度 (RSD) 均小于 13.0%, 准确度 (RE) 在 -1.4% ~ -0.6% 之间。

2.7 回收率和稳定性考察 考察了倍他米松低、中、高 3 个浓度 (倍他米松血浆浓度分别为 40.0、200 和 900 pg/ml) 下的提取回收率 ($n = 6$), 以各待测物血浆样品液-液萃取后的色谱峰面积, 与空白血

浆经液-液萃取后加入相应浓度的倍他米松和内标溶液, 获得的色谱峰面积之比, 计算回收率。倍他米松低、中、高 3 个浓度的提取回收率分别为 79.3%、75.7% 和 79.4%, 内标的提取回收率为 88.7%。

表 1 家兔血浆中倍他米松的精密度和准确度结果

Tab 1 Precision and accuracy for analysis of betamethasone in rabbit plasma

Concentration $\rho_B / (pg \cdot ml^{-1})$		RSD (%)		RE (%)
Added	Found	Intra-day	Inter-day	
40.0	39.8	9.06	6.17	-0.6
200	19.7	9.04	6.53	-1.4
900	888	10.7	13.0	-1.4

浆经液-液萃取后加入相应浓度的倍他米松和内标溶液, 获得的色谱峰面积之比, 计算回收率。倍他米松低、中、高 3 个浓度的提取回收率分别为 79.3%、75.7% 和 79.4%, 内标的提取回收率为 88.7%。

考察了倍他米松低、高 2 个浓度的血浆样品 (倍他米松血浆浓度分别为 40.0 和 900 pg/ml) 在不同保存条件下的稳定性 ($n = 3$)。结果表明, 倍他米松血浆样品室温放置 2 h 稳定 (RE 在 -8.7% ~ 0.5%), 经液-液提取处理后室温放置 24 h 稳定 (RE 在 -12.7% ~ -3.2%), 血浆样品经历 3 次冷冻解冻循环稳定 (RE 在 -7.8% ~ -1.1%), 血浆样品 -20℃ 保存 1 周稳定 (RE 在 -0.9% ~ -0.2%)。

2.8 家兔血浆样品测试 未知血浆样品测定按“2.3 血浆样品处理”项下操作, 每天建立 1 条标准曲线, 同时分析低、中、高 (根据每个分析批的 QC 样本数应大于样本总数的 5% 的要求, QC 为双样本或三样本) 的 QC 样品, 根据当日标准曲线求算未知样品浓度和 QC 样品浓度, 至少 67% QC 样品的相对偏

差在±15%之内,且33%的不是同一浓度的QC样品相对偏差可以超出±15%,当日数据方可接受。

2.9 药动学实验方法 新西兰兔6只,雌雄兼有,体质量1.4~1.6 kg(苏州动物实验研究中心),剪去背部及两侧兔毛,将乳膏剂均匀涂布在皮肤表面,给药剂量为0.01 g/cm²,给药面积为50 cm²,给药部位覆以保鲜膜并用胶布固定,家兔用兔架固定,给药保留6 h后用温水洗净皮肤。分别于给药前(0 h)和给药后1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10、12、16、24、48和72 h由耳缘静脉采血2 ml。血样取出后立即移入涂有肝素的试管内,离心(2 205×g)10 min,移取上层血浆,冷冻保存于-20℃冰箱中待测。

家兔经皮给予二丙酸倍他米松乳膏后,平均血药浓度-时间曲线见图3。经WinNonlin 5.0.1计算,获得相应非室模型的药动学参数, T_{max} 为11.0±5.3 h, C_{max} 为167±28 pg/ml, AUC_{0-72} 为4.24±1.68 ng·h/ml。

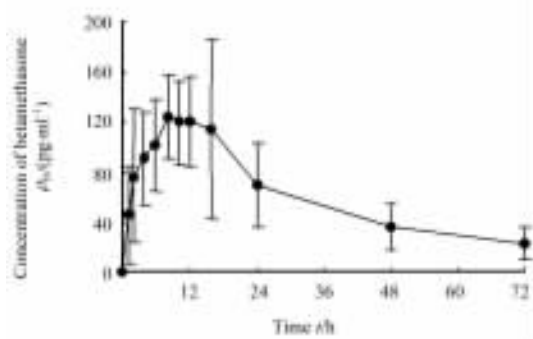


图3 6只家兔经皮给予二丙酸倍他米松乳膏(含0.5 g二丙酸倍他米松)后的药时曲线图

Fig 3 Mean plasma concentration-time curve of betamethasone after percutaneous administration of betamethasone dipropionate cream (containing 0.5 g betamethasone dipropionate) to 6 rabbits
 $n=6, \bar{x} \pm s$

3 讨论

文献^[1,8]报道,倍他米松有机酸酯经皮给药后,快速渗入角质层并转化为倍他米松,从而发挥其局部抗炎作用,进入体循环的药物浓度则很低,因此测定血浆中倍他米松浓度需要分析方法具有很高的灵敏度。目前已有多篇文献报道LC/MS/MS法测定血浆中倍他米松,其中Pereira Ados等^[5]使用APPI电离源,在负离子检测方式下选择 m/z 361→ m/z 307作为定量分析时监测的离子反应,定量下限为50.0 pg/ml;其他文献方法^[1,6-7]均采用ESI电离源,在正离子方式下监测不同的离子反应,定量下限大于100 pg/ml。本实验结果表明,在ESI源正离子检测方式下,倍他米松的基峰离子为 $[M + H]^+$,选

择性地对 $[M + H]^+$ 进行产物离子全扫描质谱分析,主要生成的离子为 m/z 373、 m/z 355和 m/z 337,与文献^[6-7]结果一致,为满足分析方法灵敏度的要求,同时监测 m/z 393→ m/z 373和 m/z 393→ m/z 355的离子反应用于定量分析。

在优化色谱条件时,使用C₁₈色谱柱,尝试乙腈-5 mmol/L醋酸铵(80:20,V/V)为流动相,在流速为0.5 ml/min的条件下,倍他米松的保留时间为3.2 min,色谱峰有明显的拖尾现象,并且质谱响应不高,定量下限的信噪比(S/N)约为2。当流动相中加入一定比例的甲酸后,待测物的色谱峰形及质谱响应均得到明显改善,从而可得到更高的灵敏度。为获得适宜的色谱保留时间,最终选用乙腈-5 mmol/L醋酸铵-甲酸(80:20:0.1,V/V/V)为流动相,流速为0.60 ml/min,倍他米松和内标A0的保留时间分别为2.7和2.2 min,待测物定量下限的S/N值提高至8。倍他米松和内标化合物均属于弱极性化合物,文献报道的血浆样品预处理方法包括液-液萃取法^[5-6]和固相萃取法^[1,7],本实验考察了乙醚-二氯甲烷(2:1,V/V)、正己烷-二氯甲烷-异丙醇(20:15:1,V/V/V)及乙醚-正己烷(4:1,V/V)的提取回收率,最终优选乙醚-正己烷(4:1,V/V)为提取溶剂,血浆用量为200 μl,待测物和内标的提取回收率稳定,分别为79.3%和88.7%。

[参考文献]

- [1] Samtani M N, Löhle M, Grant A, Nathanielsz P W, Jusko W J. Betamethasone pharmacokinetics after two prodrug formulations in sheep: implications for antenatal corticosteroid use[J]. Drug Metab Dispos, 2005, 33: 1124-1130.
- [2] Langewouters A M, Bovenschen J H, De jong E M, Van Erp P E, Van De Kerkhof P C. The effect of topical corticosteroids in combination with alefacept on circulating T-cell subsets in psoriasis[J]. J Dermatolog Treat, 2007, 18: 279-285.
- [3] Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use[J]. Am J Clin Dermatol, 2002, 3: 47-58.
- [4] Petersen M C, Nation R L, Ashley J J. Simultaneous determination of betamethasone, betamethasone acetate and hydrocortisone in biological fluids using high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1980, 183: 131-139.
- [5] Pereira Ados S, Oliveira L S, Mendes G D, Gabbai J J, De Nucci G. Quantification of betamethasone in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using atmospheric pressure photoionization in negative mode[J]. J Chromatogr B, 2005, 828(1-2): 27-32.
- [6] Luo Y, Uboh C E, Soma L R, Guan F, Rudy J A, Tsang D S. Resolution, quantification and confirmation of betamethasone and dexamethasone in equine plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2005, 19: 825-832.

[7] Tamvakopoulos C S, Neugebauer J M, Donnelly M, Griffin P R. Analysis of betamethasone in rat plasma using automated solid-phase extraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Determination of plasma concentrations in rat following oral and intravenous administration[J]. J Chromatogr B, 2002, 776: 161-168.

[8] Kubota K, Ademola J, Maibach H I. Metabolism and degradation of betamethasone 17-valerate in homogenized living skin equivalent[J]. Dermatology, 1994, 188: 13-17.

[本文编辑] 尹 茶

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00330

• 病例报告 •

经颈内静脉途径封堵动脉导管未闭伴下腔静脉异位引流 1 例报告

Percutaneous closure of patent ductus arteriosus with anomalous inferior vein cava drainage via transjugular approach: a case report

陈金明, 张家友*, 江海龙

第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003

[关键词] 动脉导管未闭; 下腔静脉异位引流; 肺性高血压; 封堵

[中图分类号] R 541.13 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2008)03-0330-01

1 临床资料 患者女性, 22岁, 自幼发现心脏杂音, 当地诊断“动脉导管未闭(PDA)”, 平时易患感冒, 稍活动后感心悸、胸部不适, 无发绀、肢肿、尿少及不能平卧等症状。入院时查体: 血压 140/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 口唇无发绀, 胸部未触及细震颤, 心界向左下扩大, 心率 84 次/min, 律齐, P₂ 亢进, 胸骨左缘第 2 肋间可闻及 4 级收缩期吹风样杂音, 股动脉可闻及枪击音, 四肢温暖, 外周毛细血管搏动征阳性。胸片示肺充血、肺动脉段膨隆、左心室扩大。心脏超声示左房内径 47 mm, 左心室内径(d/s)65/43 mm, 轻度三尖瓣反流, 估测肺动脉压 110 mmHg, PDA 直径为 10 mm。股动脉血 pH 7.44, PCO₂ 30.5 mmHg, PO₂ 97.2 mmHg, SO₂ 97.6%。遂在局麻下行 PDA 封堵术, 将导引钢丝由髂静脉前送时, 见其经上腔静脉进入右房和右室, 遂行静脉造影, 见下腔静脉异位引流, 下腔静脉在第 5 腰椎水平分出 2 支, 1 支经奇静脉汇入上腔静脉; 另 1 支明显扭曲, 部分与肝静脉汇合, 部分汇入上腔静脉。降主动脉造影示 PDA 呈管状, 直径约 10 mm。主动脉压为 190/100(120) mmHg, 肺动脉压为 128/70(48) mmHg。遂穿刺右颈内静脉, 建立主动脉-动脉导管-肺动脉-右心室-右心房-颈内静脉轨道。选用 9F 输送长鞘常规封堵, 封堵器(上海形状记忆材料有限公司)大小为 16 mm。再次主动脉造影无残余分流, 超声显示肺动脉压 34/16(22) mmHg, 观察 20 min, 患者无不适感, 血压、心率均稳定, 遂释放封堵器。撤出输送鞘管时, 心率由 80 次/min 减至 50 次/min, 停止操作后逐渐恢复。术毕时经颈内静脉置入导管测肺动脉压为 39/17(28) mmHg, 主动脉压 150/80(90) mmHg。术后第 3 日复查超声示封堵器周围未见异常血流, 左心房内径 37 mm, 左心室内径(d/s)60/40 mm, 剑突下切面见上腔静脉回流至右房, 内

径较宽, 下腔静脉较细小, 心尖各切面观可见左房底部有异常管样腔隙, 血流呈低速。股动脉血 pH 7.45, PCO₂ 34.2 mmHg, PO₂ 100 mmHg, SO₂ 98.3%。5 d 后患者出院。

2 讨论 本例患者应用颈内静脉途径置入 9F 输送鞘管成功封堵 PDA。除术者操作时站立在患者头侧, 移动床位、保护导管等操作稍有不便外, 基本操作与常规途径并无区别。由于患者在撤出输送长鞘时有迷走反射, 故在压迫止血时予以全程心电监护。本例结果提示经颈内静脉途径封堵先心病是安全的。颈内静脉途径时穿刺部位尽量偏高, 以利于术后止血, 导管操作时动作应轻柔, 以免刺激迷走反射。本例患者存在重度肺动脉高压, 但无发绀, 四肢温暖, 无杵状指(趾), 无双向分流, 主-肺动脉压差达 60 mmHg, 且股动脉 SO₂ 97.6%, 可能是动力型的, 因此可以尝试封堵。Thanopoulos 等^[1] 用肌部 VSD 封堵器成功治疗 7 例伴严重肺动脉高压患者的 PDA, 未见封堵器血栓形成、移位和再通, 也未见主动脉和肺动脉阻塞。因此对 PDA 伴有肺动脉高压者, 应具体情况具体分析, 股动脉氧饱和度、主-肺动脉压差均对判断肺动脉高压的类型很有帮助, 不能确定时, 应严密观察下进行试封堵, 不应轻易放弃。

[参考文献]

[1] Thanopoulos B D, Tsaousis G S, Djukic M, Al Hakim F, Eleftherakis N G, Simeunovic S D. Transcatheter closure of high pulmonary artery pressure persistent ductus arteriosus with the Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder [J]. Heart, 2002, 87: 260-263.

[本文编辑] 贾泽军

[收稿日期] 2007-10-08 [接受日期] 2008-01-18

[作者简介] 陈金明, 博士, 副教授、副主任医师, 硕士生导师。E-mail: drchenjm@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-63610109-73202, E-mail: drzhangjy@citiz.net