

高效液相色谱法对 50 例服用卡马西平的癫痫患者的血药浓度进行了监测和分析,为临床及时调整药物剂量提供科学依据。

一、仪器与试剂

仪器:美国 Waters 公司液相色谱系统。

试剂:甲醇 GR, 二氯甲烷 AR, 乙腈 HPLC 级。

标准贮备液:卡马西平的 1mg/ml 的甲醇液,内标液为 1.5mg/ml 的巴比妥/甲醇液。

二、样品处理与测定方法

(一)采血时间 患者服药 2~4wk 达稳态后,下次给药之前静脉抽血。

(二)样品处理 将静脉血 3000r/min 离心,取 250 μ l 血清,加入 200 μ l 磷酸盐缓冲液 (pH=7.6), 3ml 二氯甲烷、20 μ l 内标液,漩涡混旋后离心 15min(3000r/min),取下清液于 45 $^{\circ}$ C 水浴蒸干后,加入 50 μ l 甲醇重溶,取 10~20 μ l 进样。

(三)色谱条件 8mm \times 10cm C₁₈ 径向加压柱。流动相:乙腈:甲醇:水=10:41:49,流速:2ml/min,记录纸速:15cm/h,紫外检测器波长:254nm。

三、结果分析与讨论(附表)

卡马西平是临床上用于治疗癫痫的常用药物之一,其治疗指数低,有效治疗血浓度范

附表 50 例卡马西平血药浓度监测结果

血药浓度(μ g/ml)	病例数(例)	百分率(%)
<4	14	28.0
4~10	29	58.0
>10	7	14.0

围窄。一般认为卡马西平的有效血药浓度范围是 4~10 μ g/ml,血药浓度低于 4 μ g/ml 达不到治疗效果,超过 10 μ g/ml 则产生中毒现象。本文所测 50 例患者血药浓度,低于 4 μ g/ml 的有 14 例,占监测总人数的 28.0%,超过 10 μ g/ml 的有 7 例,占监测总人数的 14.0%,由此可以看出口服卡马西平在患者中存在很大的个体差异,所以监测卡马西平的血药浓度对于临床的诊断和治疗有重要的参考价值。

卡马西平的剂量与血药浓度之间存在很大的个体差异,而血药浓度与疗效之间又有较大的相关性。因此,通过测定血液中药物的浓度并运用药代动力学原理制定合理的个体化给药方案,以提高疗效,避免或减少毒性反应,将对临床合理用药起重要作用。

微量微生物法测定头孢唑啉钠的血药浓度

张志敏 杨燕

(解放军第 260 医院 石家庄 050041)

头孢唑啉钠为广谱抗菌素,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌作用较强,临床广泛使用。但其不良反应如胃肠反应,菌群失调,尤其是用药不当导致肝、肾毒性反应,使病人转氨酶升高,尿素氮升高和蛋白尿,白细胞或

血小板减少等症,已被临床重视,测其血药浓度,如用血药浓度测定仪,气相、高效液相色谱仪等高档设备,对一个中小医院来讲目前尚不具备条件,为此笔者采用微量微生物法测定血药浓度,取得较满意的效果,现报告如

下供同行们参考。

一、实验材料

头孢唑啉钠(批号 950224, 石家庄市第一制药厂), 抗生素检定培养基 I(中国药典, 1990 年版二部, 附录: 113), 水解酪蛋白琼脂(浙江省军区卫生部防疫检验所), 枯草芽孢杆菌悬液(中国药典, 1990 年版二部, 附录: 115)。

二、方法与结果

(一) 标准曲线的绘制

取干燥至恒重的头孢唑啉钠适量用 pH7.8 的磷酸盐缓冲液制成 $160\mu\text{g/ml}$ 的溶液备用, 再用空白血清稀释成 $80\mu\text{g/ml}$, $40\mu\text{g/ml}$, $20\mu\text{g/ml}$, $10\mu\text{g/ml}$, $5\mu\text{g/ml}$, $2.5\mu\text{g/ml}$ 的标准溶液, 另取含有试验菌的琼脂平板(每个直径为 15cm 培养皿中加含 0.2% 试菌的琼脂 40ml), 用直径 3mm 内径不锈钢管打孔 10 个, 挑去孔内琼脂, 把平板倒置于 37°C 恒温箱中约 10min, 取出后置水平台上, 每个平板 6 个孔内分别定量加入 $10\mu\text{l}$ 标准溶液, 余 4 个小孔作测血清样品。加盖盖好置于 37°C 恒温箱中孵育 12~18h, 此后用精密度 0.02mm 游标卡尺分别量取抑菌圈直径, 根据抑菌圈直径(x)大小与抗生素浓度(y)的对数(logy)呈直线关系, 在 CASIO.fx-3600p 型计算器上输入抑菌圈直径(x)和浓度(y)的对数(logy)计算回归方程: $\log y = 0.1344x - 1.3589$, $r = 0.9997$

(二) 回收率试验

取含菌琼脂平板 6 个, 每个平板分别打孔 10 个, 其中 6 个孔内定量加入 $10\mu\text{l}$ 标准溶液, 其余 4 孔留待测血清样品, 计算平均回收率为 $100.1\% \pm 1.24\%$ ($n = 6$), $\text{RSD} = 1.24\%$ 。

(三) 重复性试验

取头孢唑啉钠标准液, 每一浓度在含菌琼脂平板上重复 4 次试验, 浓度在 $2.5\mu\text{g} \sim 80\mu\text{g/ml}$ 范围内日内误差 $\text{RSD}(\%)$ 分别为 1.73, 1.23, 1.73, 1.78, 0.84, 1.91; 日间误差 $\text{RSD}(\%)$ 分别为 1.57, 2.74, 2.24, 4.21, 1.54, 1.21。

(四) 患者头孢唑啉钠血药浓度测定

患者 10 例, 7 男 3 女, 年龄在 22~65a, 体重为 55~70kg, 每次头孢唑啉钠 3g 加在 250ml 的 0.9% 氯化钠注射液中静滴, 一日二次, 达稳态后(谷值浓度)在 0h, 取耳血, (峰值浓度)在静滴完毕 5min 内取耳血各 1ml, 血样离心后取血清加在琼脂平板的另 4 个小孔内(谷值、峰值浓度血清各加 2 孔取平均值)经孵育后量取抑菌圈直径由回归方程求出给药后谷、峰值药物浓度, 谷值血药浓度均值为 0, 峰值血药浓度分别为 243、350、245、390、320、326、406、210、280、271($\mu\text{g/ml}$), 平均值为 $304.1\mu\text{g/ml}$ 。

三、讨论

(一) 用微量微生物法监测头孢唑啉钠的血药浓度, 方法简便, 经济, 操作容易, 取血量少, 病人容易接受, 对样品不需作繁琐处理。

(二) 回收率和重复试验表明, 日内误差和日间误差均小于 10%, 重现性较好, 能满足常规临床抗生素血药浓度监测。

(三) 10 例患者的血药浓度均达到峰值浓度, 其中 2 例峰值浓度较高, 查肝肾功能, 肝功能正常, 肾功能尿素氮分别为 8.2mmol/L , 9mmol/L 高于正常值, 停用头孢唑啉钠后 d7 复查均恢复正常, 这可能是个体差异所致, 与大剂量联合用药有关。