

表 3 丹参酮含片中隐丹参酮和丹参酮 II A 含量测定结果 (n= 6)

批号	隐丹参酮 (mg/片)	丹参酮 II A (mg/片)
070117	2.949	3.364
061201	2.873	4.200
061202	2.329	3.833

3 讨论

3.1 经 200~ 365 nm 范围扫描, 确认隐丹参酮和丹参酮 II A 均在 200~ 290 nm 波长处有吸收, 隐丹参酮最大吸收波长在 262 nm, 丹参酮 II A 最大吸收波长在 270 nm。根据 2 种成分光谱和丹参酮含片 HPLC 在线三维光谱扫描综合分析, 为保证各成分都具有适宜

的灵敏度和精密度, 选用 2 种成分均有较强吸收且有吸收曲线较平坦处的 254 nm 作为测定波长。

3.2 本法操作简便, 测定结果准确, 可用于丹参酮含片中隐丹参酮和丹参酮 II A 含量测定。

参考文献:

- [1] 谭生建, 王文明, 刘刚, 等. HPLC 法测定丹参酮滴耳液中二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II A 含量 [J]. 解放军药学学报, 2003, 19(4): 269
- [2] 吴燕红, 黄鸣清, 李卓明, 等. HPLC 测定冠心病七味片中丹参酮 II A、丹参酮 I、隐丹参酮和对甲氧基桂皮醛乙酯含量 [J]. 中成药, 2006, 28(4): 492

收稿日期: 2007-02-08

血清丙戊酸、卡马西平血清样品的稳定性考察

周亮, 王明媚, 马建丽 (中国人民解放军总医院第一附属医院药剂药理科 北京 100037)

摘要 目的: 考察丙戊酸、卡马西平血清样品保存条件对血清药物浓度的影响。方法: 取癫痫患者血清样品, 在取血当天、冰箱冷藏 (5℃ ± 1℃) 保存 7 d 常温 (23℃ ± 2℃) 保存 7 d 与 14 d 后, 用荧光偏振免疫法测定血清丙戊酸、卡马西平浓度并进行比较, 考察其稳定性。结果: 室温保存 7 d、14 d 或冷藏保存 7 d 的血样测定结果与取血当天测定结果比较无统计学差异。结论: 丙戊酸、卡马西平血清样品在室温下可稳定保存 14 d。

关键词 卡马西平; 血药浓度; 稳定性

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2008)02-0145-03

Study on stability of valproic acid and carbamazepine concentrations in serum samples

ZHOU Liang¹, WANG Mingmei, MA Jianli (1. Department of Pharmacy & Pharmacology, First Hospital Affiliated to PLA General Hospital Beijing 100037, China)

ABSTRACT Objective To investigate the effects on serum drug concentrations of valproic acid and carbamazepine with different storage requirements of serum sample. **Methods** Methods The serum samples from epileptic patients were stored at normal temperature (23℃ ± 2℃) for 7 days and 14 days or in refrigerator (5℃ ± 1℃) for 7 days. Then these samples were determined by FPIA and the results were compared with the new ones. **Results** Compared with the new samples, the samples which were stored for 7 or 14 days were no significant differences. **Conclusion** Serum samples of valproic acid and carbamazepine can be stored stably at normal temperature for 14 days.

KEY WORDS valproic acid; carbamazepine; serum drug concentration; stability

癫痫是一种慢性发作性神经症状, 其发作具有突发性、短暂性和反复性三个特点, 发病率约 0.5%, 我国约有 600 万患者^[1]。治疗癫痫需要服用抗癫痫药控制发作, 提高患者的生活质量。由于此类药物在患者体

内代谢个体差异大, 安全范围小, 服用周期长, 临床医生仅凭经验给药, 往往难以达到理想的治疗效果。因此血药浓度监测成为药物治疗癫痫的必要措施。我院从 2002 年开始采用荧光偏振免疫法 (fluorescence polarization immunoassay, FPIA) 测定血清丙戊酸、卡马西平浓度, 为临床制定个体化给药方案提供可靠的依据。

作者简介: 周亮 (1969-), 女, 主管药师。Tel (010) 66867349, 13371669888, E-mail zhoul1969@yahoo.com.cn

作为癫痫外科治疗中心, 我院外地患者占很大比例。许多患者咨询血样品是否必须在取血当天测定, 其保存温度有何特殊要求。为给患者一个科学、满意的答复, 我们对丙戊酸、卡马西平血标本保存的稳定性进行了初步考察, 现将考察结果报告如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 荧光偏振免疫分析仪 (TDx, 美国雅培公司生产)、高速离心机 (Jouan B4i)、微量取样器 (NICH RYO MODEL 5000)。

1.2 试剂 丙戊酸标准曲线盒 (批号: 51070Q100)、丙戊酸试剂盒 (批号: 50186Q100)、丙戊酸质控盒 (批号: 34699Q100)、卡马西平标准曲线盒 (批号: 48658Q100)、卡马西平试剂盒 (批号: 47363Q100)、卡马西平质控盒 (批号: 37872Q100), 以上试剂均为美国雅培公司生产。

2 方法与结果

2.1 血药浓度测定方法 使用荧光偏振免疫分析仪测定血清丙戊酸、卡马西平浓度。按照操作手册检查温度、光路、吸量合格后, 作丙戊酸、卡马西平血清浓度标准曲线, 其范围分别为 0~150 mg/L、0~20 mg/L, RMSE 值分别为 0.58 & 0.64。每次测定样品的同时测定质控, 误差 < 10%。丙戊酸平均日内 RSD 为 1.76%, 日间 RSD 为 1.88%; 卡马西平平均日内 RSD 为 2.31%, 日间 RSD 为 2.45%。

2.2 血清丙戊酸浓度稳定性 取丙戊酸血清样品 12 份, 于取血当天测血清药物浓度。将 1~6 号样品常温 (23 °C ± 2 °C) 放置 7 d、14 d、7~12 号样品冰箱冷藏室 (5 °C ± 1 °C) 放置 7 d 后测定血清药物浓度, 结果见表 1。

表 1 丙戊酸血清样品在常温、冰箱冷藏条件下的浓度变化 (mg/L)

样品编号	样品保存温度 (°C)	放置时间 (d)			平均值	RSD (%)
		0	7	14		
1	23 ± 2	49.15	51.04	48.26	49.48	2.87
2	23 ± 2	69.18	68.45	70.61	69.41	1.58
3	23 ± 2	56.92	57.38	56.24	56.85	1.01
4	23 ± 2	53.60	52.34	54.29	53.41	1.85
5	23 ± 2	27.08	26.91	27.27	27.09	0.66
6	23 ± 2	40.73	43.06	42.53	42.11	2.90
7	5 ± 1	48.08	47.20		47.64	1.31
8	5 ± 1	79.99	81.34		80.67	1.18
9	5 ± 1	55.25	56.37		55.81	1.42
10	5 ± 1	70.58	71.83		71.21	1.24
11	5 ± 1	31.10	33.29		32.20	4.81
12	5 ± 1	106.64	104.28		105.46	1.58

由表 1 可见, 丙戊酸血清样品在室温保存 7 d、14 d、冰箱冷藏保存 7 d 后测定血清药物浓度 RSD < 5%; 将室温保存 7 d、14 d、冰箱冷藏保存 7 d 的结果与取血当天测定的结果分别进行双侧配对 *t* 检验, $P_{室温 7 d} = 0.5057$, $P_{室温 14 d} = 0.3864$, $P_{冰箱 7 d} = 0.6160$, *Q* *P* 值均 > 0.05, 无统计学差异。

2.3 血清卡马西平浓度稳定性 取卡马西平血清样品 12 份, 于取血当天测血清药物浓度。将 1~6 号样品常温 (23 °C ± 2 °C) 放置 7 d、14 d、7~12 号样品冰箱冷藏室 (5 °C ± 1 °C) 放置 7 d 后测定血清药物浓度, 结果见表 2。

表 2 卡马西平血清样品在常温、冰箱冷藏条件下的浓度变化 (mg/L)

样品编号	样品保存温度 (°C)	放置时间 (d)			平均值	RSD (%)
		0	7	14		
1	23 ± 2	5.05	5.21	4.92	5.06	2.87
2	23 ± 2	8.78	8.54	8.97	8.76	2.46
3	23 ± 2	6.06	5.87	6.14	6.02	2.30
4	23 ± 2	9.95	9.76	10.18	9.96	2.11
5	23 ± 2	7.12	7.33	7.02	7.16	2.21
6	23 ± 2	5.83	5.74	6.01	5.86	2.35
7	5 ± 1	5.74	5.96		5.85	2.66
8	5 ± 1	6.25	6.08		6.17	1.95
9	5 ± 1	6.66	6.34		6.50	3.48
10	5 ± 1	8.06	8.27		8.17	1.82
11	5 ± 1	9.91	9.55		9.73	2.62
12	5 ± 1	6.87	7.12		7.00	2.53

由表 2 可见, 卡马西平血清样品在室温保存 7 d、14 d、冰箱冷藏保存 7 d 后测定血清药物浓度 RSD < 5%; 将室温保存 7 d、14 d、冰箱冷藏保存 7 d 的结果与取血当天测定的结果分别进行双侧配对 *t* 检验, $P_{室温 7 d} = 0.5065$, $P_{室温 14 d} = 0.2906$, $P_{冰箱 7 d} = 0.6263$, *P* 值均 > 0.05, 无统计学差异。

3 讨论

3.1 荧光偏振免疫法测定丙戊酸、卡马西平血药浓度 因具有快速、简便、准确的特点而被临床广泛采用。通常我们收到样品后尽快检测, 以免影响浓度测定结果。本文结果表明, 血清丙戊酸、卡马西平样品在常温下至少可稳定保存 14 d。日常检测时我们可在保证结果准确的前提下灵活掌握测定时间。外地病人可根据实际情况灵活选择送样品的时间和方式, 不必急于当天将样品送到实验室进行测定。

3.2 本实验选择的样品均为单一用药, 未考察合并用药对血药浓度的影响。 丙戊酸钠、卡马西平与某

调节剂,通过增强机体的抗肿瘤免疫防御反应或改变机体对肿瘤细胞的生物学效应而产生机体或细胞介导的抗肿瘤效果,发挥间接的抗肿瘤作用。部分患者由于对化、放疗存在一定的恐惧心理,而对不良反应相对较少的中成药和免疫制剂有特殊喜好,故而在门诊广为应用。近年来血管生成抑制剂的研究已成为抗癌药的热点之一,参一胶囊具有较好的抑瘤和抗转移作用,由我国著名肿瘤专家孙燕院士牵头组织的多中心、双盲 III期研究的结果^[2]说明:参一胶囊与化疗联合应用可以在一定程度上提高疗效提高患者的生活质量。是目前国内唯一被 SFDA 批准用于临床的中药单体肿瘤新生血管抑制剂,2005年更被列为国家医疗保险基本用药目录之内,深受广大医生和患者的欢迎。

3.4 由表 4可以看出 门诊所用肿瘤药在医保范围内所占的比例比较大,2005年为 78.26%,2006年为 79.73%。充分说明"医改"政策对病人的用药结构影响较大,而医保政策对医院用药影响也很深远、广泛。医保基本用药目录上的药品基本能保证患者用药需求,近 2年来,一大批抗肿瘤药进入了医疗保险基本用药目录,最近国家发改委又发出通知,省、市医保执行,对部分抗肿瘤药又实行调价,使医保用药范围更加符合实际需要,降低了患者自付比例,让患者在大病面前能够看得起病。另外,肿瘤用药的研究发展迅猛,新的高效低毒的药物不断涌现,这些药物往往价格昂贵,进入医保目录范围还需要一定的时间;而随着人民生活水平的提高,部分患者自身经济条件较好,期望最好、最新的治疗,愿意自费应用不在报销范围的药品。

3.5 小结

近年来,以 STI-571 吉非替尼为代表的新一代分子靶向药物的问世和应用,提示着肿瘤药物治疗已经进入了一个崭新的时代——分子靶向治疗时

代。而中医中药和中西医结合治疗肿瘤是我国的一大特色也是一大优势,在肿瘤的综合治疗中占有独特的地位。近年来,国内研究的抗癌中药及植物药,近年也取得不少新的成绩,斑蝥、灵芝、人参与砒霜等的研究中,在实际应用和理论研究上亦有不少成绩^[3]。一大批现代中药制剂正广泛应用在肿瘤临床治疗中,将发挥越来越重要的作用。

进入 21世纪之后,肿瘤的治疗更加注重生存期和生活质量的提高,即不但要求把疾病治好,而且要使病人生活得好;最大程度的体现以人为本的思想。肿瘤科门诊做为放、化疗间歇期的巩固维持治疗、随访和扶正固本的一个重要部门,集中体现了这一点。门诊肿瘤用药因其自身的定位和特点,用药以高效、低毒和用药方便为首选目标,从研究可以看出,分子靶向药物和辅助用的中成药正是体现了这一特点,从而在我院门诊具有良好、稳定的销售金额和使用频度。然而肿瘤治疗是一个长期的过程,如何能综合、合理的应用现有各种抗肿瘤用药,对特定的肿瘤患者实施"量体裁衣"的个体化治疗,以最小的经济花费获得最佳的治疗效果,仍然是需要我们医务人员去积极探索、研究的一个重要课题。

参考文献:

- [1] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomised placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) [J]. Lancet 2005; 366(9496): 1527.
- [1] 孙 燕,林洪生,朱允中,等. 长春瑞滨合并顺铂(NP)加参一胶囊或安慰剂治疗晚期非小细胞肺癌的多中心双盲随机临床研究报告 [J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(3): 254
- [1] 胥 彬. 近几年抗肿瘤药物的研究和应用进展 [M]. 中国临床肿瘤学教育专辑 2004 426.

收稿日期: 2007-03-06

(上接第 146页)

些药物合用时会影响其血药浓度,即使是丙戊酸钠、卡马西平两药合用,也可能影响血药浓度^[2,3]。此外,血液中其他物质的存在可能影响血药浓度测定结果,如极高甘油三酯($\geq 500\text{mg/dl}$)可影响荧光偏振免疫分析法测定丙戊酸钠血药浓度^[4]。体外丙戊酸钠、卡马西平血药浓度稳定性的影响因素有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 杨藻宸主编. 医用药理学 [M]. 第 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 260.
- [2] 四川美康医药软件研究开发有限公司. 药物临床信息参考 [M]. 四川: 四川科学技术出版社, 2006, 710.
- [3] 焦正,钟明康,施孝金,等. NONMEN 法考察中国癫痫患者丙戊酸和卡马西平的药动学相互作用 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(2): 130.
- [4] 王广发. 甘油三酯对荧光偏振免疫分析法测定丙戊酸钠血药浓度的影响 [J]. 国际医药卫生导报, 2005, 11(18): 116.

收稿日期: 2008-02-15