

反相高效液相色谱法测定血清中卡马西平浓度

曾明辉, 吴正中, 陈秋虹, 童荣生, 何林

(四川省人民医院药剂科, 四川 成都 610072)

中图分类号: R927.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2003)10-0067-01

摘要 目的: 快速测定血清中卡马西平的浓度。方法: 采用 RP-HPLC 法, 色谱柱为 Diamonsil C₁₈ 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相为甲醇-水-乙腈 (40:45:15), 流速为 1.2 mL/min, 检测波长为 285 nm, 内标物为硝西泮, 柱温 40℃。结果: 回收率为 99.7%~101.5%, 日内和日间 RSD 均 ≤ 6.9%; 标准曲线相关性良好 ($r=0.9991$)。对 65 例患者作血清浓度监测, 临床效果满意。结论: RP-HPLC 法可作为卡马西平的血药浓度监测的常规方法。

关键词 高效液相色谱法; 卡马西平; 血药浓度监测

Determination of Carbamazepine in Serum by HPLC

Zeng Minghui, Wu Zhengzhong, Chen QiuHong, Tong Rongsheng, He Lin

(Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu Sichuan, China 610072)

Abstract Objective: The concentration of carbamazepine in serum was determined rapidly by HPLC. **Methods:** The separation was performed on Diamonsil C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) column with methanol-water-acetonitrile (40:45:15) as mobile phase. Nitrazepam was used as internal standard. The flow rate was 1.2 mL/min. The wavelength for detection was 285 nm. **Results:** The method recovery rates were between 99.7% and 101.5%. The intra-day and inter-day were less than 6.9%. The calibration curve was good linearity ($r=0.9991$). **Conclusion:** This method is accurate, rapid and simple. It can be used as a routine method by TDM and an effective guide to apply Carbamazepine.

Key words HPLC; Carbamazepine; TDM

卡马西平 (Carbamazepine, Cbz) 又名痛痉宁、酰胺咪嗪, 是治疗癫痫病的常用药物之一, 同时该药亦用于治疗三叉神经痛、尿崩症及躁狂症等。该药物的中毒浓度与治疗浓度接近, 同时病情变异、个体差异和药物相互影响, 使药物临床效应变异较大, 它是临床血药浓度监测 (TDM) 常检药物。笔者在文献 [1] 的基础上, 采用反相高效液相色谱法 (RP-HPLC 法) 测定 Cbz 的浓度, 并对 65 例患者进行了 TDM, 为患者提供了个体化用药服务, 临床效果满意。

1 仪器与试剂

Waters 高效液相色谱仪, 包括 510 泵、810 色谱工作站; SPA-10A 紫外检测器 (日本岛津); 7725 I 进样阀, 20 μL 定量环; TGL-16G 高速离心机。

Cbz 对照品以及内标物硝西泮 (中国药品生物制品检定所), 乙腈及甲醇均为色谱级。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C₁₈ 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-乙腈 (40:45:15); 流速: 1.2 mL/min; 检测波长: 285 nm; 灵敏度: 0.01 AFUS; 柱温: 40℃; 进样量: 20 μL。

2.2 工作液的配制

标准贮备液: 取于 105℃ 干燥至恒重的 Cbz 对照品适量, 精密称定, 用甲醇溶解, 配成 0.1 mg/mL 的贮备溶液。

内标工作液: 取硝西泮, 先用甲醇配成 0.15 mg/mL 的贮备溶液, 置冰箱保存。精密取贮备溶液适量, 用甲醇稀释成含 80 mg/L 硝西泮的内标工作液。

2.3 血清样品处理

取血清 200 μL, 置具塞离心试管中, 加 pH=6.8 的磷酸盐缓冲液 0.2 mL、内标工作液 10 μL, 漩涡振荡 5 s, 加二氯甲烷 3.0 mL, 漩涡振荡 30 s, 离心处理 (4000 r/min) 5 min, 精密吸取有机层 2.0 mL, 用 50℃ 氮气吹干; 残渣中精密加入甲醇 100 μL, 漩涡振荡 10 s, 离

心处理 5 min, 取 20 μL 进样, 记录色谱图 (见图 1) 及 Cbz 峰面积。

2.4 标准曲线

取上述各标准贮备液适量, 置具塞离心试管中, 用 50℃ 氮气吹干, 加健康人血清 200 μL, 按 2.3 项下方法, 配制成含 Cbz

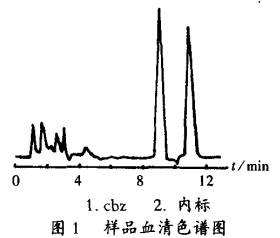


图 1 样品血清色谱图

1.2, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0 mg/L 的血清样品, 按 2.1 项下色谱条件测定。根据药物对内标的峰面积之比 (R) 与药物血清浓度 (C) 进行统计学处理, 得回归方程为 $C=0.0103R+3.875 \times 10^{-5}$, $r=0.9991$; 线性浓度范围为 1.2~15 mg/L, Cbz 及内标的保留时间分别为 9.3 min 和 11.5 min。

2.5 回收率与精密度

取空白血清, 分别加 Cbz 适量; 每个浓度的样品各 3 份, 按 2.4 项下方法测定。日内精密度是将同一时间处理的 3 个不同浓度的样品, 在 1 d 内重复进样 3 次所得结果; 日间精密度为连续 3 d 测定同一时间处理的 3 个不同浓度、置 4℃ 冰箱保存的样品所得的结果。结果见表 1。

表 1 回收率及精密度测定结果 ($n=3$)

浓度 (mg/L)	回收率 (%)	RSD (%)	
		日内	日间
1.76	101.5 ± 1.1	4.4	4.9
8.38	100.8 ± 2.4	3.1	5.8
12.77	99.7 ± 2.0	3.7	6.9

2.6 灵敏度试验

配制一系列低于标准曲线最低浓度的 Cbz 血清样品, 按 2.4 项下方法测定, 以 $S/N \geq 3$ 为标准, 结果 Cbz 的最低检测浓度为 0.02 mg/L。

2.7 样品测定

黄芩汤剂对O型血孕妇血清中IgG抗体效价水平的影响

蔡进章,叶会洲,林甲进

(温州医学院附属第二医院,浙江温州 325027)

中图分类号:R285.6;R969.4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2003)10-0068-01

摘要 目的:观察黄芩汤剂对O型血孕妇血清中IgG抗体效价水平的影响。方法:对445例O型血孕妇血清中IgG抗A(B)抗体水平进行检测。结果:IgG抗A(B)效价>64者有153例(34.38%),对其中95例进行中药治疗,有51例IgG抗A(B)效价下降至64以下。结论:通过中药治疗并监测孕妇血清IgG抗A(B)效价水平,对防治新生儿溶血病的发生有一定的临床意义。

关键词 中药;ABO血型;IgG抗体;新生儿溶血病

产前检测O型血孕妇血清IgG抗体水平并及早采取相应的防治措施,对优生优育具有重要的临床价值。笔者采用微柱凝胶技术检测445例O型血孕妇血清IgG抗A(B)抗体水平,并对其中95例IgG抗A(B)效价>64,且经口服黄芩汤剂治疗的孕妇血清IgG抗体进行监测,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 对象与材料

2002年3~12月经我院产科检查符合下列情况的夫妻,双方均进行检查:妊娠4个月以上的O型血孕妇,其丈夫血型分别为A,B或AB型。

A,B标准血清由安徽医科大学东南科技发展有限公司提供,抗D由美国Dominion公司提供;血型鉴定卡、专用离心机、37℃孵育器、抗体筛选细胞等由瑞士达亚美公司提供。中药黄芩等由本院中药房配制。

1.2 抗体效价水平测定

采用微柱凝胶技术鉴定抗体效价,严格按操作说明书进行测定,对ABO血型不合的夫妇:1份孕妇血清用1份0.2 mol/L 2-Me处理,测定IgG抗A(B)效价,部分孕妇另一份血清采用O型筛选细胞测定孕妇ABO血型以外的IgG血清抗体。

1.3 治疗方药

黄芩9g,茵陈9g,制大黄4.5g,生甘草4g,每日1剂,水煎服。每个疗程14d,连服3个疗程。

2 结果

血型分布及产前IgG抗体效价:445例血型不合的夫妇中,丈夫为AB型的有52例,孕妇血清抗A及抗B效价>64分别有18例和14例;丈夫为A型的有198例,孕妇血清抗A效价>64的为63例;丈夫为B型的有195例,孕妇血清抗B效价>64例的为58

利用本方法测定65例本院门诊和住院癫痫患者的血清Cbz浓度。患者中血药浓度为4~10 mg/L(有效血药浓度)36例(55.4%),低于有效血药浓度者21例(32.3%),2例患者出现明显毒副反应(3.1%)。

3 讨论

3.1 Cbz的血药浓度检测可采用价廉的UV法,也可采用仪器较贵的TDX法^[2]。在HPLC法中,有的采用磷酸盐缓冲液^[3]或其他流动相,对泵的损伤较大。笔者选取Cbz的最大吸收波长285 nm作为检测波长,不仅灵敏度高,而且血清组分干扰少,更利于作TDM。

3.2 本法回收率、精密密度都较好,仅日间精密密度中,高浓度RSD值稍大(5.8%,6.9%),这可能系从冰箱中取出样品与操作室温度差异较大造成的。

3.3 根据临床合用药物的情况,对一些药物进行了试验,结果发现:丙戊酸钠、苯妥英、苯巴比妥、阿普唑仑、三唑仑、地西洋、氯丙

例,Rh(D)阴性1例,占0.29%。有部分孕妇血清检查未发现ABO血型以外的IgG血型抗体(见表1)。

表1 445例O型血孕妇血清产前IgG抗A(B)抗体水平的分布

血型 (妇-夫)	IgG抗A(B)效价					合计
	<64	64	128	256	≥512	
O-A	94	41	40	19	4	198
O-B	90	47	32	23	3	195
O-AB抗A	25	9	7	8	3	
抗B	28	10	7	5	2	52

95例O型血孕妇血清产前IgG抗A(B)>64,经用黄芩汤剂治疗后其检测结果见表2。

表2 95例O型血孕妇治疗后抗体水平的变化(n=95)

血型 (妇-夫)	IgG抗A(B)效价					合计	
	<64	64	128	256	≥512	≤64	≥218
O-A	8	7	18	2	0	15	20
O-B	7	14	11	2	1	21	14
O-AB抗A	2	4	4	1	0	6	5
抗B	8	1	3	2	0	9	5

3 讨论

3.1 据国内文献^[1-2]报道,ABO新生儿溶血病(HDN)在新生儿血型不合溶血病中发病率最高,占新生儿溶血病发生率的85.3%,其中因免疫性抗A抗体引起多见,占49.6%;免疫性抗B抗体引起占35.7%。由于ABO HDN的发病程度与母体内IgG抗A(B)的效价水平有一定关系,因此可通过定期检测孕妇体内IgG抗A(B)的效价来判断胎儿受害情况。如果母体内IgG的效价随着孕期增加而增高,提示胎儿受害的可能性增大。

3.2 95例IgG抗A(B)效价>64的O型血孕妇中,经口服黄芩、氯氮平等均不影响本方法的测定。

3.4 从检测结果可知,在65例患者中,仅一半稍多的患者处于有效治疗浓度范围内(占55.4%),2例患者出现明显毒副反应,其原因就是在服药过程中未进行血药浓度检测,以致出现药物蓄积中毒。因此在患者服药1周或2周后开始检测其血药浓度,并根据血药浓度数据调整剂量是必要的。

参考文献:

[1] 吴正中,谢玉琼. 高效液相色谱法测定人血清中卡马西平浓度及其临床应用[J]. 中国药房,1994,5(4):25.
 [2] 李 涛,周 清,文爱东. 卡马西平血药浓度检测与个体化给药[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(5):205.
 [3] 张金泉,杨志英,吴家佩,等. 用高效液相色谱法测定3种抗癫痫药血药浓度[J]. 中国药学杂志,1992,27(1):19.

(收稿日期:2003-02-24)

反相高效液相色谱法测定血清中卡马西平浓度

作者: [曾明辉](#), [吴正中](#), [陈秋虹](#), [童荣生](#), [何林](#)
作者单位: [四川省人民医院药剂科, 四川, 成都, 610072](#)
刊名: [中国药业](#) **ISTIC**
英文刊名: [CHINA PHARMACEUTICALS](#)
年, 卷(期): 2003, 12 (10)
被引用次数: 4次

参考文献(3条)

1. [吴正中](#); [谢玉琼](#) 高效液相色谱法测定人血清中卡马西平浓度及其临床应用[期刊论文]-[中国药房](#) 1994(04)
2. [张金泉](#); [杨志英](#); [吴家佩](#) 用高效液相色谱法测定3种抗癫痫药血药浓度 1992(01)
3. [李淘](#); [周清](#); [文爱东](#) 卡马西平血药浓度检测与个体化给药[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#) 1998(05)

引证文献(4条)

1. [尤君芬](#); [徐仙娥](#) FPIA法与HPLC法测定苯妥英钠血药浓度的对比[期刊论文]-[海峡药学](#) 2010(4)
2. [黄浩](#) HPLC法测定卡马西平血药浓度[期刊论文]-[内蒙古中医药](#) 2010(20)
3. [董爱琴](#); [陈玲芝](#); [李淑萍](#) HPLC法与FPIA法测定癫痫患者苯巴比妥的血药浓度比较[期刊论文]-[海峡药学](#) 2009(12)
4. [陈方亮](#); [程亚军](#); [丁丁](#) 反相高效液相色谱外标法测定苯巴比妥与卡马西平的血药浓度[期刊论文]-[中国药业](#) 2006(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgyy200310054.aspx