

血浆中拉莫三嗪紫外分光光度法测定及临床应用

Determination of lamotrigine in human plasma with UV spectrophotometry and its clinical application

吴勇梅, 陈亚楠, 潘蔚, 杜书明, 陈霞

(中国人民解放军二五四医院急救康复中心, 天津 300142)

摘要: 采用乙酸乙酯萃取血浆中的拉莫三嗪, 紫外分光光度法测定血浆中拉莫三嗪的浓度。血浆中拉莫三嗪最大吸收峰(306±2) nm, 血药浓度0.5~20.0 μg/ml范围内与吸光度呈良好线性关系($r=0.9996$), 平均回收率为94.76%; 日内精密密度RSD为4.2%~5.2%, 日间精密密度RSD为4.3%~6.2%, 最低检出浓度0.2 μg/ml。该方法简便、准确, 适用于基层医疗单位。

关键词: 拉莫三嗪; 血药浓度; 紫外分光光度法

中图分类号: R991 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2018)05-0389-02

DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.05.031

拉莫三嗪(LTG)是新一代苯三嗪类广谱抗癫痫药物, 在临床上广泛应用, 但由于在治疗过程中治疗窗窄、受个体或合用药物等因素的影响, 治疗效果个体差异大, 有必要对拉莫三嗪用药患者进行治疗药物浓度监测, 以促进拉莫三嗪合理用药及个体化用药方案的调整。为探讨拉莫三嗪血药浓度与疗效关系, 参考有关文献^[1-3], 我们采用乙酸乙酯萃取血浆中的拉莫三嗪, 紫外分光光度法测定血药浓度, 结果满意, 与高效液相色谱法比较操作简便、仪器相对价廉, 且具有快速、准确、灵敏的优点, 更适合于基层医院的开展。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015年11月—2017年10月我院急诊科、神经内科和儿科要求监测血中抗癫痫药物拉莫三嗪浓度的患者51例, 年龄6~62岁、平均年龄(40±12.6)岁, 男性39例、女性12例, 病程2~13年、平均(5.5±1.2)年。61例患者在拉莫三嗪治疗过程中血药浓度0.85~18.7 μg/ml, 其中12例患者拉莫三嗪血药浓度在8.2~18.7 μg/ml。药物浓度>8.5 μg/ml的患者, 出现了不同程度的药物反应, 调整剂量后症状消失。

1.2 仪器与试剂

紫外分光光度计(UV-2600型, 上海天美科学仪器有限公司), 高速离心机(LG16-B型, 北京雷勃尔离心机有限公司生产), 氮气吹干装置(杭州祥成试验设备有限公司), 带盖的10 ml离心试管。拉莫三嗪(化学对照品, 中国药品生物制品检定所), 乙酸乙酯(AR, 天津市风船化学试剂科技有限公司, 批号: 20161008), 0.1 mol/L NaOH溶液; 无用药混合血浆来源于本院体检中心。

1.3 方法

1.3.1 对照品溶液的制备 精密称取0.010 g拉莫三嗪对照品于100 ml容量瓶中, 加无水乙醇少许溶解, 定容至100 ml, 对照品溶液浓度为100 μg/ml。

1.3.2 标准曲线的绘制 取100 μg/ml拉莫三嗪对照品溶液, 用无用药健康人血浆配制浓度0.0、0.5、1.0、5.0、10.0、20.0、30.0 μg/ml的标准系列溶液。分别取0.5 ml于7个10.0 ml塑料试管中, 分别加0.1 mol/L NaOH溶液0.5 ml碱化后, 加乙酸乙酯5.0 ml混匀器混匀振荡萃取, 再以4000 r/min高速离心10 min, 取有机层于尖底试管中氮气吹干, 吹干过程中应严格质量控制, 掌握好样品量、氮气流速、水浴温度和针位之间的平衡, 调节流量计至氮吹仪所需要的流速, 压力过大会把管路冲开, 并在开始氮气空吹5~10 min, 防止氮吹仪气路中残留杂质气体; 水浴温度应小于溶剂沸点温度2~3℃, 保证萃取物干净无杂质。然后加100 μl无水乙醇溶解。以50 μl空白液做基线测量, 于306 nm处测定不同标准浓度的吸光度(A), 然后以A对应的药物浓度(C)进行回归, 求出线性回归方程。

1.3.3 样品处理与测定 取患者肝素锂抗凝血3.0 ml, 4000 r/min高速离心10 min, 准确吸取血浆0.5 ml于离心管中, 作为待测样品; 同时吸取0.5 ml无用药健康人血浆于另一试管中, 作为空白管。分别加0.1 mol/L NaOH溶液0.5 ml碱化, 然后各加乙酸乙酯5.0 ml液液萃取。之后操作方法同标准曲线制备, 监测每位患者的血药浓度。

2 结果

2.1 标准线性回归方程

依据不同浓度拉莫三嗪试样测定结果进行线性回归, 线性回归方程 $A=0.1480C-0.085$ ($n=6, r=0.9996$), 线性范围为0.5~20 μg/ml, 最低检出限为0.2 μg/ml。

2.2 方法回收率试验

取5份无用药空白血浆, 采用加入回收法, 分别配制0.0、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0 μg/ml的拉莫三嗪血浆样品, 分别取其0.5 ml于5个的容积10.0 ml试管中。按1.3.2的方法萃取和测定。将吸光度值代入标准线性回归方程计算浓度, 回收率分别为87.0%、101.8%、94.5%、95.7%、94.8%。平均回收率为94.76% (RSD=3.94%, $n=5$)。

2.3 精密密度试验

将做回收率试验的5.0、10.0、15.0 μg/ml测定样品分成5份, 按1.3.2操作方法, 于同一天不同时间测定, 结果日内RSD分别为5.2%、4.2%、4.8%; 取上述三浓度混合血样5份, 于2周内不同时间按1.3.2操作方法, 结果日间RSD

收稿日期: 2018-04-02; 修回日期: 2018-06-03

作者简介: 吴勇梅(1975—), 女, 主治医师, 从事急诊急救工作。

通信作者: 陈霞, 主治医师, E-mail: 13516186901@163.com。

分别为4.3%、6.2%、5.4%。

2.4 血药浓度测定

监测51例癫痫患者血浆拉莫三嗪浓度,最低者0.85 $\mu\text{g/ml}$,最高者18.7 $\mu\text{g/ml}$,平均浓度5.9 $\mu\text{g/ml}$ 。治疗浓度按95%可信限范围为1.1~8.2 $\mu\text{g/ml}$,与文献报道基本一致^[3]。12例患者拉莫三嗪血药浓度8.2~18.7 $\mu\text{g/ml}$ 。药物浓度>8.5 $\mu\text{g/ml}$ 个别患者出现了皮疹、头痛头晕、嗜睡等药物反应。

2.5 紫外最大吸收光谱

取1.3.1用无水乙醇配制的拉莫三嗪对照品,以无水乙醇做基线,扫描拉莫三嗪最大吸收峰为(306±2) nm。见图1。

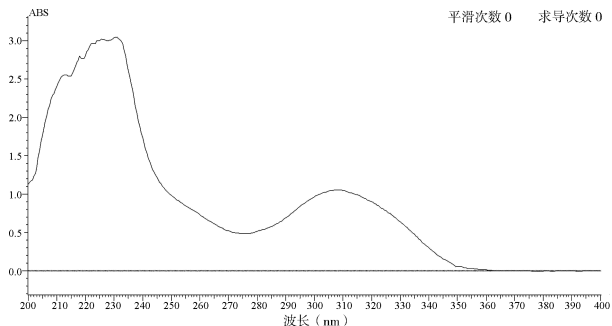


图1 拉莫三嗪对照品吸收光谱

3 讨论

本方法监测的51例癫痫患者,有12例患者拉莫三嗪血

药浓度偏高;其中最高1例是36岁男性患者,有12年病史,拉莫三嗪血药浓度18.7 $\mu\text{g/ml}$ 。拉莫三嗪监测结果偏高的患者临床上出现了不同程度的皮疹、头痛、眼球震颤、嗜睡等药物反应,经减少药物剂量血药浓度控制在有效范围内后,药物不良反应减轻;当药物浓度达不到治疗水平时,病情容易复发。因此,合理用药,进行药物监测并依据其制定个体化治疗方案,可保证拉莫三嗪及抗癫痫药物的安全性、有效性。

拉莫三嗪血药浓度测定一般采用高效液相色谱法,该方法仪器价格昂贵,且操作繁琐,不适合基层医院开展。本文探讨的乙酸乙酯萃取方法,操作简便、结果准确、灵敏度高,仪器相对价廉,检测拉莫三嗪线性范围可以覆盖治疗浓度范围,能够满足临床监测的需要,尤其适合基层医院开展。

参考文献:

- [1] Zhu XP, Zhao YD, Cheng Z, *et al.* The establish of the HPLC method to examine the plasma concentration of lamotrigine and oxcarbazepine [J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28 (3 Suppl): 1121-1125.
- [2] Baldelli S, Cattaneo D, Giodini L, *et al.* Development and validation of a HPLC-UV method for the quantification of antiepileptic drugs in dried plasma spots [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53 (3): 435-444.
- [3] 刘海涛,唐跃年. HPLC法测定癫痫患儿血浆中拉莫三嗪的浓度 [J]. 中国药房, 2011, 22 (2): 128-129.

二氯甲烷作为解吸液气相色谱法测定乙酸酯类物质

Determination of acetic esters by gas chromatography using dichloromethane as analytic solution

胡凯,皮伟,刘洋,陈曦,曾玉宇

(武汉市职业安全与职业病防治所,湖北武汉 430050)

摘要:在采用气相色谱测定作业场所空气中乙酸酯类的方法中用二氯甲烷替代二硫化碳作解吸液,测定空气中的乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯。方法标准曲线方程的相关系数(r)>99.99%,检出限和最低检出浓度和国标方法相当,精密度RSD≤10%,准确度为95%~105%,活性炭管的解吸效率>95%。干扰实验结果提示乙酸酯类的色谱峰与14种醇类、酮类、芳香类可能共存物质的色谱峰的分离度>1.5。本法精密度、准确度高,对实验室人员的健康危害小,适用于作业场所空气中乙酸酯类物质的检测。

关键词:二氯甲烷;二硫化碳;解吸液;气相色谱法;工作场所

中图分类号: R134.4 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2018)05-0390-03

DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.05.032

工作场所乙酸酯类物质的气相色谱测定方法中,我国职业卫生标准推荐用二硫化碳作为解吸液^[1]。二硫化碳有异臭味,具有神经毒性^[2],可损害人体的中枢神经和周围神经系统,对心血管系统、视觉系统、生殖和遗传系统也有一定的伤害,甚至导致职业性慢性二硫化碳中毒^[3]。二氯甲烷与二硫化碳的职业接触限值时间加权平均容许浓度(PC-TWA)分别为200、5 mg/m^3 ,相差40倍^[4],在相同的防护条件下二氯甲烷对实验人员的职业病危害要低于二硫化碳。我们选择工作场所乙酸酯类常见的乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯的测定中用二氯甲烷替代二硫化碳作为解吸液的方法进行研究,以低毒物质代替高毒物质,减轻毒物对实验人员的危害。

1 材料与方法

1.1 仪器

Agilent7890A气相色谱仪(FID检测器、自动进样器)、毛细管色谱柱Agilent DB-624(30 $\text{m} \times 0.32 \text{ mm} \times 1.8 \mu\text{m}$)、METTLER TOLEDO XSE205型电子天平、空气采样器(流量

收稿日期:2018-03-19;修回日期:2018-06-05

作者简介:胡凯(1961—),男,主管技师,从事职业卫生检测、评价研究。

通信作者:曾玉宇,女,主任医师,E-mail: zengyuyu219@163.com。