

参考文献

[1] 陈栋,刘智勇,陈亮,等. 2011 年尿路感染病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(20): 4658-4660.

[2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 525-526.

[3] 翁丽贞,朱立岳,陈梦琳,等. 不同年龄段老年患者医院获得性尿路感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 检验医学, 2016, 7(31): 576-580.

[4] 梁坤铃,林城,方细霞. 某院 3 年尿路感染的细菌分布及耐药情况[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13): 1870-1871.

[5] 刘传江,杨家宏,周凤英,等. 尿路感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(24): 5567-5569.

• 临床研究 •

[6] 周艳丽. 458 例尿路感染的病原菌菌种及其耐药性分析[J]. 山东医药, 2011, 51(38): 100-101.

[7] 杨秀静,黄佳玲. 医院内泌尿系感染病原菌及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(20): 2809-2810.

[8] 钟文,彭云娟,傅芬蕊,等. 尿路感染患者尿培养病原菌分布与耐药分析[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(1): 95-97.

[9] 柳学春. 葡萄糖依诺沙星治疗男性泌尿生殖器感染的疗效观察[J]. 中国性科学, 2013, 22(8): 9-11.

[10] 向瑶,辛力华,杨朝国,等. 成都地区尿路感染菌种分布及最小抑菌浓度变化分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(2): 211-216.

(收稿日期: 2016-05-19 修回日期: 2016-08-12)

20 mg 阿立哌唑血药水平范围的建立

杨 娜¹, 孙丽芳², 方洁芸¹, 张大勇¹

(1. 甘肃省天水市第三人民医院 741000; 2. 甘肃省天水市第一人民医院 741000)

摘要:目的 建立精神分裂症患者服用 20 mg 阿立哌唑血液中的药物水平范围。方法 采用阿立哌唑检测方法测定阿立哌唑在血液中的水平。符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)的精神分裂症患者 81 例服用阿立哌唑 20 mg/d, 服药 1 周后, 采集血液, 采用美国安捷伦 1260 高效液相色谱仪测定。数据采用 $\bar{x} \pm 1.96s$ 表示, 从而确定其血药水平范围。结果 服用 20 mg 阿立哌唑 1 周后, 患者血药水平范围为 90.57~438.67 ng/mL, 女为 144.57~438.67 ng/mL, 男性为 90.57~429.26 ng/mL。结论 成功建立 20 mg 时血药水平范围, 且在相同剂量下, 男性低于女性。

关键词: 血药水平; 阿立哌唑; 高效液相色谱法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.22.043

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)22-3199-02

阿立哌唑口腔崩解片, 商品名称为博思清, 由成都康弘药业生产, 主要用于治疗精神分裂症。其起始剂量为 10 mg, 用药 2 周后, 可根据个体疗效和耐受情况增加剂量, 最大可增至 30 mg。天水市第三人民医院从 2014 年开始, 采用高效液相色谱仪进行阿立哌唑血液药物水平的测定, 实际用药剂量情况统计分析, 以 20 mg 居多。本研究主要研究 20 mg 剂量下的血药水平范围, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取均符合《中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)》(CCMD-3)的精神分裂症患者 81 例, 患者均服用阿立哌唑; 其中, 男 44 例, 女 37 例; 平均年龄(30.95±10.93)岁。服药期间监测血、尿、肝功能、肾功能等实验室检查项目。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 采用美国安捷伦 1260 高效液相色谱仪及其配套 B.04. xx 版化学工作站; 色谱柱 HC-C18(2) 4.6×250 mm 5 μ m, 批号 USJAB01832; 电子天平购自上海越平科学仪器有限公司; XW-80A 漩涡混合器购自上海精科实业有限公司; AP-01P 无油隔膜真空泵、氮吹浓缩装置 MTN-2800W、AS3120 超声波清洗机购自天津奥特赛思仪器有限公司; -40℃超低温冰箱购自中科美菱低温科技有限公司; UPT-II-5T 优普超纯水机购自成都超纯有限科技公司。

1.2.2 试剂 甲醇、乙腈、乙醚均为美国天地牌色谱纯; 磷酸氢二胺、冰乙酸、四甲基乙二胺和氢氧化钠为市售分析纯; 阿立哌唑片为成都康弘药业生产, 批号: 国药准字 H20060521, 规格

10 mg 每片; 阿立哌唑标准品 100776-200501 购自中国药品生物制品检定所, 内标奋乃静 CAT. NO. 1511000, USP ROCK-VILLE, MD LOT KOF018。

1.3 方法

1.3.1 色谱条件 采用色谱柱 HC-C18(4.6×250 mm), 检测波长 254 nm, 双侧柱温 40℃。流动相为甲醇 150 mL、60 mmol/L 磷酸氢二胺 140 mL、四甲基乙二胺 1 mL, 以冰乙酸 1.5 mL 调 pH, 最后加入乙腈 240 mL, 上机前用孔径 0.45 μ m 微孔滤膜过滤, 待用; 流速 1 mL/min, 进样量 30 μ L, 采用内标法。

1.3.2 标准品溶液配制 精密称取阿立哌唑标准品 2 mg 于 10 mL 容量瓶中, 加 90% 甲醇溶解并定容, 上下颠倒混匀, 做为标准储备液, 水平为 200 ng/ μ L。精密称取奋乃静对照品 2 mg 于 10 mL 容量瓶中, 加 90% 甲醇溶解并定容, 上下颠倒混匀, 做为内标储备液, 水平为 200 ng/ μ L。再将内标储备液稀释至 10 mL, 使其水平为 10 ng/ μ L, 做为内标应用液备用, 以上配制溶液均放入 -40℃冰箱保存。

1.3.3 标准曲线的建立 将阿立哌唑标准储备液稀释成 6 个不同水平的系列标准管。取空白血清 0.5 mL, 加内标应用液 20 μ L, 分别加入阿立哌唑不同水平的标准液 20 μ L, 使每 1 mL 血清中分别含有阿立哌唑 25、50、100、200、500、1 000 ng。然后再加入 2 mol/L NaOH 200 μ L, 乙醚 5 mL, 漩涡震荡 1 min, 静置 15 min, 放入 -40℃冰箱冷冻 1 h, 倒出上清液, 35℃氮气下吹干, 备用。标准曲线管在仪器分析前, 分别用 100 μ L 流

动相复融,取 30 μ L 上机分析。以峰面积 X 对应其水平 Y ,进行校正表建立,得回归方程 $Y=4.4801X+43.716(R^2=0.9996)$,截距 a 与 0 差异无统计学意义($t=0.0416, P>0.05$),阿立哌唑血药水平在 25~1 000 ng/mL 范围内线性良好,最低检测水平为 8.5 ng/mL^[1]。

1.3.4 质量控制 以生物药物分析方法质量控制中的要求^[2],结合治疗药物监测质量控制的内容和方法^[3],综合制订本科室的室内质控准则。采取配制 3 个不同已知水平的质控,水平分别为 80、400、700 ng/mL,即“高、中、低”。测定时与标本在同等条件下同时测定,允许误差范围定为靶值 $\pm 15\%$ 。需注意,实际工作中质量控制样品不能以标准曲线样品代替,必须分别制备。

1.3.5 服药剂量 根据个体的疗效和耐受情况,从低到高依次增加剂量,最终确定患者口服剂量为 20 mg/d,并确认服药剂量满 1 周后清晨空腹采血。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2003 进行数据处理与分析,计量数据采用 $\bar{x}\pm 1.96s$ 表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

血药水平结果,见表 1。男女间结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 20 mg 阿立哌唑血药水平				
性别	n	剂量(mg)	检测水平 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)	参考值范围 (Min~Max, ng/mL)
男	44	20	259.92 $\pm$ 86.43	90.57~429.26
女	37	20	291.62 $\pm$ 75.03	144.57~438.67

3 讨 论

阿立哌唑是种 3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮衍生物。该药具有独特作用机制,主要通过部分激动 D2 和 5-HT1A 受体及拮抗 5-HT2A 受体,发挥抗精神分裂症作用,也被称为第 3 代抗精神病药物^[4]。鉴于阿立哌唑是治疗精神分裂症安全而有效的药物^[5],临床已接受并广泛应用。由于地区差别,个体对药物吸收、代谢过程的不同,以及受饮食、服用依从性、医院内部医师用药习惯等因素影响,药物剂量有时与监测水平不成比例,而药物水平监测工作可弥补此种不足。

本院从 2014 年应临床需要,采用美国安捷伦 1260 高效液相色谱仪开展阿立哌唑的检测。本院患者的用药品种、医师的用药原则(低剂量-高剂量)和整体用药习惯等情况统计表明,有 30% 的患者服用阿立哌唑片,临床最后以服用 20 mg 剂量患者居多,但由于精神疾病的本身影响因素和患者家属意识等诸多原因,本研究仅对 81 例服用 20 mg 阿立哌唑患者的血药水平进行研究。由阿立哌唑口腔崩解片的药物说明书可知,阿立哌唑口服吸收良好,3~5 h 内达到血药水平峰值,其消除半衰期为 75 h,因此,本试验严格要求必须服用 20 mg 阿立哌唑满一周后才能采血测定,其数据采用同一患者 2~3 次检测结果的均值。试验结果显示,20 mg 时血药水平为 90.57~438.67 ng/mL,其中女 144.57~438.67 ng/mL,男为 90.57~429.26 ng/mL,相同剂量下男性患者血药水平稍低于女性患者,但差异无统计学意义($P>0.05$),这与杨春霞等^[6]报告的结论相一致。相对于生化指标而言,阿立哌唑检测结果没有参

考值范围。因存在个体差异,每位患者都应有各自的血药水平值,本研究提供范围仅供参考,超出或低于本试验结果,应结合临床具体情况而定。如某患者检测结果高于此范围,临床无疗效,则患者不适合使用此药,建议改变用药方案;如某患者检测水平处于低水平范围且无药效时,可为患者加大剂量,进一步跟踪检测;如某患者血药水平处于低水平且疗效好时,可不用增加剂量,继续维持原给药方案。因此,笔者认为,血药水平监测结果是临床诊疗活动的综合性评判指标,广大医师应正确对待。

在建立检测方法之初,由于试验方法性能的方法学评价与检验医学的方法学评价略有不同,为保证结果准确性,笔者综合采用了参考文献[2-3]中的质控方法。由于标本量少,故采取收集标本集中完成,包括质控在内,1 周 1 次。运行近两年以来,80 ng/mL、400 ng/mL、700 ng/mL 的实验室允许误差范围分别为 14.75%、12.6% 和 13.42%,均符合试验要求,结果稳定、准确。

国内相关文献报道阿立哌唑不同剂量、不同血药水平与临床效应关系^[7-8],以及关于阿立哌唑血药水平相关性研究^[9-10],而本试验仅对 20 mg 阿立哌唑血药水平范围进行研究。本研究不足之处在于为仅涉及了单个剂量,其他不同剂量因例数较少而未研究,需进一步扩大样本范围,延长观察时间,以确定不同剂量下的不同血药水平范围。

参考文献

[1] 汪旭强,宋保利,杨娜,等. 反相高效液相色谱法检测阿立哌唑血药浓度[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(10): 1431-1432.

[2] 何俊,潘桂湘,高秀梅. 生物药物分析方法的质量控制[J]. 天津中医药大学学报, 2007, 26(3): 158-159.

[3] 凌树森. 治疗药物检测新理论与新方法[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 215-222.

[4] 白东鲁,陈凯先. 高等药物化学[M]. 化学工业出版社, 2011: 652.

[5] 戴俊平,赵振环,刘国雄,等. 阿立哌唑与奎硫平治疗精神分裂症疗效和安全性比较[J]. 中国行为医学科学, 2005, 4(8): 712-714.

[6] 杨春霞,何粤红,张少川,等. 精神分裂症患者阿立哌唑有效阈浓度测定及意义[J]. 山东医药, 2012, 52(27): 68-69.

[7] 李建华,钟华,沈卫民,等. 阿立哌唑治疗精神分裂症的血药浓度与临床效应关系研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(1): 76-80.

[8] 左从笑,刘世坤,朱运贵,等. 阿立哌唑的血药浓度与其治疗精神分裂症疗效的相关性分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(8): 601-605.

[9] 完燕华,刘菊林,战春燕,等. 精神分裂症患者阿立哌唑血药浓度检测的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(1): 67-69.

[10] 何国琪,陈华良. 高效液相色谱法测定人血浆中阿立哌唑的浓度[J]. 中国药物与临床, 2007, 7(7): 543-545.