

醋酸钠、醋酸、甲醇流动相用于 HPLC 血清中 6 种药物浓度监测

空军成都医院(成都 610061) 戴德银 焦玲 王代德 廖名龙
成都军区总医院(成都 610083) 吴苏澄

摘要 本文用醋酸钠、醋酸、甲醇按一定比例配成流动相,在室温和一定 pH 值条件下,用日本岛津 HPLC-9A 反相色谱仪测定氨茶碱、氨苄青霉素、胃复安、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、阿托品 6 种药物在 $\lambda = 254\text{nm}$ 的血清浓度,在 $0.1 \sim 5.0\text{ng}/\mu\text{l}$ 范围内,其峰高与血清浓度线性关系良好($r=0.9995$),日内变异系数 1.90% ,日间变异系数为 2.10% ,平均回收率 $96.73 \pm 5.27\%$ 。

氨茶碱为治疗哮喘的常用药物,但有效血药浓度范围很窄仅 $8 \sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ ^[1,2];氨苄青霉素是很常用的抗感染药物,但成人每日用量 $2.0 \sim 24.0\text{g}$,个体日内剂量相差很大^[3]。胃复安在用于抗癌药引起的呕吐反应,常用剂量偏大或疗程长而发生锥体外系反应、直立性低血压^[3];抗癌药甲氨蝶呤在发达国家已列为重点药物浓度监测范围;阿糖胞苷可致骨髓抑制、胃肠道反应、脱发等;抗胆碱药阿托品用于感染性休克或有机磷农药中毒,24 小时内注射 $0.5 \sim 3000\text{mg}$,阿托品化所需的剂量个体差异显著。因此,笔者认为对上述药物进行血药浓度监测是很有必要的。现将醋酸钠-醋酸-甲醇流动相用于 HPLC 血清药物浓度监测的实验报告如下:

1 实验部分

1.1 药品与试剂

氨茶碱纯品及市售针剂;氨苄青霉素纯品及市售注射用钠盐;胃复安纯品及市售针剂;甲氨蝶呤纯品及市售粉针剂;阿糖胞苷及市售粉针剂;阿托品纯品及市售针剂;本文中的纯品是指含量达 99.9% 药用原料而言。醋酸钠、醋酸、甲醇等均为分析纯。重蒸馏水等。

1.2 仪器与色谱条件

仪器:双泵并附有 CR-4A Chromatopac 的日本产品岛津 HPLC-9A;旋涡混合器(XW-80 型,上海第一医学院仪器厂);高速台式离心机(TGL-16G,上海医用分析

仪器厂);CQ-250 超声清洗器(上海洁净超声波设备厂);分析天平。

色谱条件:反相 C_{18} 柱(柱前接有保护柱);室温;流动相为 0.05mol/L 醋酸钠,醋酸缓冲液/甲醇($50:50$);流速 $0.7\text{ml}/\text{min}$;泵压 $76\text{kg}/\text{cm}^2$;灵敏度 0.005auf s;低速 $2.5\text{cm}/\text{min}$, 2mV ; $\lambda = 254\text{nm}$;在以上条件下,血清杂质峰保留时间在 $1.5 \sim 4.0\text{min}$ 范围内,而本实验中六种药物(血清中药物)保留时间分别是:阿糖胞苷 $4.310 \pm 0.005\text{min}$;甲氨蝶呤 $4.794 \pm 0.005\text{min}$;氨苄青霉素 $5.655 \pm 0.005\text{min}$;氨茶碱 $5.812 \pm 0.005\text{min}$;胃复安 $6.25 \pm 0.005\text{min}$;阿托品 $9.74 \pm 0.05\text{min}$ 。以峰高与药物浓度按归一法定量,其峰高与相应浓度在 $0.1 \sim 50\text{ng}/\mu\text{l}$ 范围内线性关系良好($r=0.9995$)。血清中 6 种药物的色谱图如图 1 所示。当改变流动相流速或调节 pH,其保留时间尚可延后。

1.3 样品处理

取血清样品 0.1ml ,加 2.0ml 甲醇沉淀蛋白,旋涡振荡 1 分钟,高速离心 10 分钟(15000 转/分钟),取上清液 $1.0 \sim 20.0\mu\text{l}$ 进样。

1.4 标准曲线及检测限

分别取 0.1ml 空白血清,加入上述 6 种药物不同浓度的标准溶液,按样品处理方法进行,将峰高与药物相应浓度经归一法处理,其线性关系在 $0.1 \sim 50\text{ng}/\mu\text{l}$ 范围内良好(r

= 0.9995 ± 0.0015), 其中氨茶碱峰高与相应浓度关系 $r = 0.99995$ 。最低检出限在

0.01 μg/ml ~ 0.02 μg/ml。

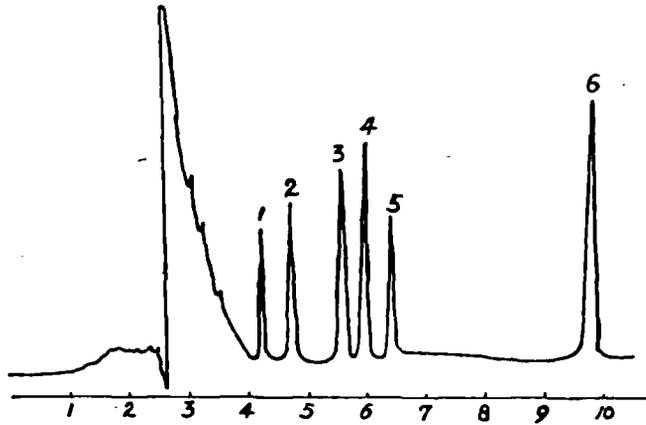


图 1 血清中 6 种药物的色谱图

1. 阿糖胞苷 2. 甲氧螺呤 3. 氨苄青霉素 4. 氨茶碱 5. 胃复安 6. 阿托品

1.5 精密度与回收率

分别取上述 6 种药物标准溶液适量, 配成 5、10、15、20、25、30 μg/ml, 日内变异系数 1.90%, 日间变异系数 2.10%。均小于 2.5%; 平均回收率 96.73 ± 5.27%。

1.6 应用实例

空军成都医院 6 例住院病人在连续用药 3 天以上, 静脉滴注氨茶碱 250mg 后 0.5 ~ 1h (口服 0.1 ~ 0.2g 后 2h) 按本实验方法实测病人血清中的氨茶碱浓度, 其平均值分别为 14.0 μg/ml、13.0 μg/ml、5.45 μg/ml、36.9 μg/ml、32.1 μg/ml、9.08 μg/ml。仅 6 例中就有两人超过最高有效浓度 20 μg/ml, 并与临床药物不良反应如心慌、气紧、心律不齐等症状相吻合; 在进行血清药物浓度监测之前, 医生和病人还误以为心脏病发作而应用异搏定; 当根据血清浓度减少剂量一半后, 药物不良反应症状便逐渐消失了, 随即也停止了异搏定, 而低于最低有效浓度 8 μg/ml 的病人 (5.45 μg/ml) 在剂量增加 1 倍以后, 病情明显改善, 疗效满意。其余 5 种药物也有类似氨茶碱的情况。说明本研究对指导临床合理用药有明显的实用性。

2 讨论

2.1 据伍朝贺报道^[4]与本实验证明, 病人并用药物青霉素、庆大霉素、红霉素、麦迪霉素、螺旋霉素、地塞米松、舒喘灵、复方新诺明、维生素 C、鲜竹沥等对本法测定结果无干扰。

2.2 由于病人的个体差异性 & 药物不良反应或剂量毒性等因素。对某些药物进行血药浓度监测是必要的。本文之所以选用醋酸钠-醋酸-甲醇为流动相, 是因为不但价廉易得, 而且出峰保留时间适当, 不受血清杂质峰干扰, 比较适合于临床进行快速药浓监测并保持柱效, 能较好地满足临床需要。

2.3 醋酸钠-醋酸-甲醇流动相污染或腐蚀色谱柱机会极少, 且在较短时间内很容易用重蒸馏水洗脱, 为其优点。

参考文献

[1] 曾经译编著. 生物药物分析. 第一版. 中国医药科技出版社, 1990: 1879

[2] Jene JW, et al. Pharmacokinetics of the phylline: applicatin to adjustment of the clinical dose of aminophylline, Cline Pharm Ther 1972; 13, 439

(下转 27 页)

床上主要用于治疗急性淋巴细胞性白血病、骨髓性急性细胞性白血病或神经细胞瘤、平滑肌肉瘤等。

五、氨酰胆硷与氨甲酰胆硷

氨酰胆硷为己氨胆硷的中文别名,其英文名称为 Hexcarbcholine,属全麻用骨骼肌松弛药。主要用于手术麻醉时肌肉的松弛。而氨甲酰胆硷是卡巴可的中文别名,其英文名称为 Carbamylmethylcholine,为拟胆碱药。它是平滑肌兴奋剂,主要用于手术后腹气胀,尿潴留等。

六、因苏林与因苏灵

因苏林为胰岛素的中文别名,来源于英文名 Insulin 的音译,属于降血糖药。主要用于各型糖尿病、糖尿病酮症、酸血症及糖尿病性昏迷。而因苏灵是二甲弗林的中文别名,其英文名称为 Dimeflin,属于中枢兴奋药,主要用于各种原因引起的呼吸衰竭,麻醉药与安眠药所致的呼吸抑制以及外伤休克等。

七、吡多醇与吡硫醇

吡多醇为维生素 B₆ 的中文别名,来源于英文名称 Aderomine,它属于维生素类药物。主要用于防止因大量或长期服异烟肼引起的周围神经炎。减轻抗癌药和放射治疗引起的胃肠道反应,也可用于妊娠呕吐、糙皮病及白细胞减少症等。而吡硫醇为脑复新的中文别名,来源于英文名 Pyritinol 的音译,属中枢兴奋药。临床上主要用于脑震荡,脑炎及脑膜炎后遗症、老年性痴呆、脑动脉硬化、智能发育不全等。

八、异丙嗪与异丙肾

异丙嗪为非那根的中文别名,其英文名称为 Promethazine,属抗变态反应类药物。主要用于各种过敏性疾病,如妊娠呕吐、晕动症、人工冬眠等。而异丙肾为喘息定的中文别名,其英文名为 Isoprenaline,属于 β -肾上腺素受体激动剂。主要用于治疗支气管哮喘、中毒性休克、完全性房室传导阻滞等。

腺素受体激动剂。主要用于治疗支气管哮喘、中毒性休克、完全性房室传导阻滞等。

九、哌替啶与哌醇啶

哌替啶为杜冷丁的中文别名,来源于英文名 Pethidine 的音译,属于镇痛药。临床上常用于治疗各种剧烈疼痛,麻醉前给药以增强麻醉效力,与氯丙嗪、异丙嗪并用可起人工冬眠作用,还可缓解剧烈的哮喘症状。而哌醇啶为潘生丁的中文别名,来源于英文名 Persantin 的音译,属于防治心绞痛类药物。主要用于扩张冠状动脉,降压,降低血小板粘聚、抑制血栓形成。

十、痛痉平与痛痉宁

痛痉平是苯羟甲胺的中文别名,其英文名称为 Diphemin,属于抗胆碱药。临床上主要用于治疗十二指肠溃疡、胃痛、过敏性鼻炎等。而痛痉宁为卡马西平的中文别名,来源于英文名 Tegretol,属于抗癫痫药。主要治疗癫痫大发作,精神运动性癫痫以及三叉神经痛、舌咽神经痛等等。

十一、利血平与利血生

利血平来源于英文名 Reserpine 的音译,属于抗高血压药。主要用于降压与镇静。而利血生来源于英文名 Leucogen 的音译,属于促进白细胞增生类药物。主要用于各种原因引起的粒细胞减少、再生障碍性贫血。

十二、灭滴灵与灭澳灵

灭滴灵为甲硝唑的中文别名,来源于英文名 Metronidazole,属于合成的抗生素类药物。近十余年来临床上主要用作抗厌氧菌。它在体内对外对革兰氏阳性、阴性厌氧菌都有效。治疗脑脓肿、腹腔内和盆腔感染、骨髓炎、心内膜炎等。而灭澳灵是由冬虫草、板兰根、刺五加等精制提炼加工而成的纯中药制剂,属于免疫增强剂。用于治疗急、慢性乙型肝炎,表面抗原阳性持续健康携带者,肝硬化等。

(上接 40 页)

[3] 陈新谦,金有豫主编. 新编药理学. 第十三版. 北京: 人民卫生出版社, 1992. 57, 30, 438

[4] 伍朝莹等. 样品固相净化及反相高效液相色谱法测定血浆中茶碱. 药理学报, 1989, 24: 769