

· 药物分析和鉴定 ·

66例病人氨茶碱血浓测定结果的分析

华东医院临床药理室 陈锦珍 陈 焰 杨毓英 辛正绪

氨茶碱目前仍是治疗急、慢性哮喘及其他气道阻塞性疾病的主要药物之一,从1921年使用至今已有近70年历史、60年代初曾报导儿童使用本品后急性中毒及死亡,一度降低了使用率,70年代随着茶碱药理学和药理学机理的逐步阐明,使用又逐步增加。目前,虽然治疗哮喘药物很多,氨茶碱仍为临床上首选药物。本品治疗血浓度范围窄,个体差异大,国外已报道⁽¹⁾⁽²⁾影响氨茶碱分布的因素很多,如:疾病状态、合并用药、年龄、饮食、吸烟、妊娠、服药时间等,目前,国内这方面报道尚少,我院对66例服用氨茶碱病人血液监测,个体差异很大(见图1),本文通过监测结果分析,探讨了剂量、年龄、疾病与茶碱血浓关系。

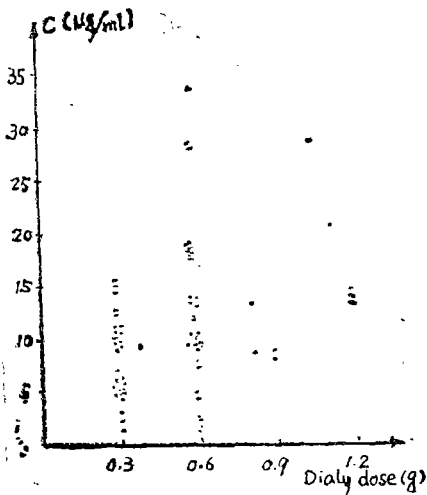


图1 66例病人氨茶碱剂量与血浓关系

血浓测定方法

采用Backman 334高效液相色谱仪,色

谱柱为250×4.6mm, I. D.。内装ODS反相键合固定相,检测波长为UV254nm。灵敏度0.02AU/mv,流动相为甲醇:水=36:64流速0.7ml/min,咖啡因为内标,茶碱和咖啡因的保留时间分别为8.8min和11.8min。茶碱血浓与茶碱/咖啡因峰面积线性相关, $r=0.9992$,最低检测浓度10ng/ml,测定病人稳态峰浓,即病人服药三天后在服药后2小时抽血,取血清0.25ml,经氯仿:异丙醇=1:1,提取液1ml提取,氮气吹干,用0.25ml甲醇溶解后,进样1μl。

病例分析对象

66例病人中肝功能正常,目前不吸烟,用药简单,无合并应用红霉素,西咪替丁,心得安,苯妥因钠等干扰氨茶碱代谢药物的哮喘或慢支成年病人。

结 果

一、剂量与血液的关系

符合上述对象并无心衰合并症的病人共33例,口服氨茶碱0.1 tid 10例,0.2 tid 33例,测得稳态血浓,结果见表1。

结果表明,口服氨茶碱0.1 tid 大多数病人达不到有效血浓,而口服0.2 tid 则大多数病人达到有效血浓。

同时有1例病人在其他条件不变的情况下,用过3种不同剂量0.2 tid, 0.3 tid, 0.3 qid, 测得稳态血浓分别为5.439, 6.436, 17.429。剂量与血浓关系,提示氨茶碱的消除是非线性的,与文献报道⁽²⁾一致。

二、年龄与血液关系:

表 1

剂 量	血 药 浓 度 ($\mu\text{g/ml}$)				$\bar{C} \pm S D$	达治疗范围 百分比 (7~20 $\mu\text{g/ml}$)
0.1tid	5.948	5.29 ^c	3.723	5.686	6.207 \pm 2.66	20.00%
	4.680	11.44	5.690	2.333		
	10.49	6.784				
0.2tid	14.99	14.68	5.439	7.879	10.42 \pm 4.19	82.61%
	12.24	2.785	9.213	14.32		
	13.04	18.00	7.339	8.740		
	12.26	2.670	15.28	16.28		
	9.435	4.859	13.03	8.275		
	8.975	12.17	7.637			

具备上述条件并无心衰合并症口服氨茶碱0.2tid的病人年龄60岁以下10例, 60岁以

上13例, 测稳态血浓, 结果见表2。

表 2

年 龄	血 药 浓 度 ($\mu\text{g/ml}$)					$\bar{C} \pm S D$
>60	14.68	12.24	15.28	13.03	8.740	10.50 \pm 4.13
	13.04	7.879	2.785	9.435	7.637	
	18.00	5.439	8.276			
<60	14.99	12.17	14.32	12.26	16.36	10.32 \pm 4.26
	7.339	4.859	9.213	8.973	2.670	

上述两组数据经统计t检验 $P > 0.5$ 年龄<60岁成年人与年龄>60岁老年人在服相同剂量氨茶碱时血浓无显著差异。

三、心功能不全对血浓影响

符合上述条件对象并合并心功能不全的病人, 用氨茶碱0.1tid的10例、0.2tid的5例, 测得稳态血浓结果见表3。

表 3

剂 量	血 药 浓 度 ($\mu\text{g/ml}$)					$\bar{C} \pm S D$
0.1tid	9.361	10.89	6.285	13.04	6.784	11.02 \pm 3.75
	7.601	17.20	9.028	17.03	12.94	
0.2tid	14.05	28.18	34.19	21.72	20.86	22.08 \pm 7.35

与上述无心衰病人同一剂量比较, 血浓偏高, $P < 0.05$, 两者有显著差异, 从上述结果看出, 心衰病人用0.1tid大多数可达到有效血浓, 而用0.2tid大多数病人血浓偏高。

讨 论

本文根据目前临床应用氨茶碱的实际情况, 初步探讨了剂量, 年龄及心功能不全等与该药的血液关系, 实验结果表明, 在成年人中年龄对氨茶碱血液影响不大, 这与Rune Dahlgvist等⁽²⁾对250例病人统计结果相一

致。另外，对于肝功能正常，无心衰无合并应用干扰氨茶碱代谢药物的病人，服用0.1 tid测得血浓大部分偏低，以采用0.2 tid的剂量为宜，对于心功能不全的病人服用0.1 tid即可，这是由于茶碱主要在肝脏代谢，它的消除依赖于肝脏血流，心衰病人肝血流减慢，导致肝脏淤血，从而使茶碱消除减慢。Powell IR⁽³⁾等的实验结果是无心衰病人茶碱平均消除率是54ml/h/kg，心衰病人平均消除速率是34ml/h/kg也证实了心衰病人对茶碱消除减慢，在目前医疗设备有限不可能每个医院都能开展常规茶碱血浓监测的情况下，我们的工作对临床制定氨茶碱给药方案有一定参考意义。

参考文献

1. Bierman C.W.et.al.Clin.Pharmacoket 1989; 17: 377
2. Dahlquist R.et.alEurop.J.Respir.Dis. 1984; 65: 81
3. Powell.J.R.et.al.Am.Rev.of Resp. Dis.1978; 118: 229
4. Jasko.w.J.et.al.J.Pharm.Sci.1979;68: 1358
5. 陈刚. 中国临床药理学杂志 1986; 2 (3): 178
6. 黄仲义等. 药学通报 1988; 23 (7) : 412
7. 周汉良等. 中国临床药理学杂志 1985; 1 (1) : 25

利血平片中利血平含量的比色法测定

湖北省武汉药检学校 李弘毅

由夹竹桃科植物萝芙木〔Rauwolfia Verticillata (Lour) Baill〕的根提取出来的主要降压活性成分利血平，在高血压治疗上显示了良好的药效，我们在对其片剂进行含量测定时，均采用提取氧化后的紫外分光光度法，但由于该法操作稍嫌繁杂，故分析尤感不便。关于其它方法，国内外报道有荧光光度法及HPLC等等，则在应用上有很大的局限性。笔者改用另外一种方法，利用利血平与咕吨氢醇在酸性介质中缩合，在525nm处产生最大吸收而进行测定。平均回收率95.42%，变异系数1.65%。

一、测试仪器及试剂

岛津UV—260; 721分光光度计。

利血平(北京生物制品检定所批号841106); 利血平片(上海第一医学院红旗制药厂批号850902); 试剂均为AR。

咕吨氢醇试剂: 将0.02g咕吨氢醇溶于

100ml(99:1)的冰醋酸与浓盐酸混合液中。

二、最大吸收峰的确定

精密称取利血平，精密配成0.25mg/ml的冰醋酸溶液。吸取1ml，加入5ml咕吨氢醇试剂，在沸水浴中加热10'，然后在冰水中冷却。以同法处理的空白液作对照，立即置2Cm比色杯中，在450~600nm之间进行扫描，结果显示该显色物在525.5nm有最大吸收。为方便起见，下面测定波长确定为525nm。

三、待测显色液的稳定性考察

1. 反应时间的选择

取0.1mg/ml、0.2mg/ml、0.3mg/ml标准液各1ml，加入咕吨氢醇试剂5ml，分别在沸水浴中加热，4、6、8、10、12min后依法测定，结果在8min时吸收度即已达最大值，10、12min结果与之基本相同，故此反应时间定为10min。