

【摘要】 目的 探讨均相酶增强免疫(Emit)法监测丙戊酸的方法评价及其在癫痫患者中的临床意义。**方法** 采用均相酶增强免疫法测定质控品和癫痫患者血清丙戊酸浓度,并对测定结果进行分析。**结果** 均相酶增强免疫法测定丙戊酸的精密密度;批内变异系数(CV)值为2.52%~5.70%,批间CV值为2.70%~4.85%;回收率为98.4%~105.4%,平均102.1%。210例癫痫患者391例次丙戊酸血药浓度测定中,205例次(52.4%)丙戊酸血药浓度在有效治疗范围(50~100 mg/L)内;152例次(38.9%)血药浓度小于50 mg/L;34例次(8.7%)血药浓度大于100 mg/L。**结论** 均相酶增强免疫法监测丙戊酸浓度简便、可行、快速,是一种理想的检测方法;合理设定丙戊酸有效血药浓度范围(50~100 mg/L),临床治疗过程加强丙戊酸血药浓度监测,是保证疗效和安全的重要措施。

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.24.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)24-2959-02

【Abstract】 Objective To explore homogeneous enzyme enhancement of the immune(Emit) methods of evaluation for valproic acid (VPA) and its significance in epilepsy sufferers. **Methods** The results of Emit for serum control materials and VPA concentrations in patients with epilepsy were analyzed. **Results** The precision of VPA was determined by Emit. The value of intra CV was 2.52%—5.7%. CV values were between 2.7% and 4.85%. Recovery rate was 98.4%—105.4%, with an average of 102.1%. 205 cases (52.4%) of serum concentrations of VPA in 391 cases in 210 patients with epilepsy, VPA plasma concentration were in the effective therapeutic range (50—100 $\mu\text{g/mL}$); plasma concentration of 152 patients (38.9%) was $<50 \mu\text{g/mL}$; plasma concentration of 34 cases (8.7%) was $>100 \mu\text{g/mL}$. **Conclusion** Emit monitoring of VPA plasma concentration is an ideal way which is convenient and fast. VPA plasma concentration range of valid settings between 50 and 100 $\mu\text{g/mL}$ is much more reasonable. Besides, enhancement of the clinical treatment of VPA plasma concentration monitoring is important to ensure efficacy and safety measures.

癫痫是由多种病因引起的一种以脑内神经元异常放电所致的突然、反复、短暂的部分或整个脑功能障碍为特征的慢性疾病。据报道,我国约有 900 万人患此病^[1]。正规、有序的药物治​​疗是目前治疗癫痫最常用和最重要的手段。丙戊酸又名二丙基乙酸钠,是广谱抗癫痫药,中枢神经系统不良反应小,是癫痫综合征、大发作、失神性发作、肌阵挛性发作的首选,还可用于各型小发作、局限性发作、混合型癫痫以及高热惊厥等^[2]。

1.1 检测对象 受检患者组:选择 2009 年 4 月至 2010 年 5 月本院儿科、神经内科及门诊癫痫患者 210 例,检测丙戊酸标本 391 例次。

1.3.3.1 原理

血清或血浆与含有丙戊酸抗体和氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的试剂 1 混合。随后加入试剂 2,其中含有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)酶标的丙戊酸。样本中丙戊酸和 G6PDH 酶标记的丙戊酸竞争抗体的结合位点。有活性(未结合)的酶可以将抗体试剂 1 中的氧化型 NAD 转化为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH),从而造成吸光度的改变,与抗体结合后,酶的活性会降低,所以根据酶的活性来确定标本中的丙戊酸含量。

1.3.3 临床效果判断 显效:癫痫发作频率减少 75% 以上;有效:癫痫发作频率减少 50%~75%;效差:癫痫发作频率减少 25%~50%,无效:癫痫发作频率减少低于 25%^[3]。显效和有效归类为控制范围内,丙戊酸的有效血药浓度范围为 50~100 mg/L^[4],在此浓度下癫痫症状可得到良好控制;效差和无效归类为未控制范围内,血药浓度小于 50 mg/L;临床上出现恶心、呕吐、眩晕、昏迷、肌张力降低、反射减弱、瞳孔缩小、呼吸功能障碍,且丙戊酸血药浓度高于 100 mg/L,即确定为丙戊酸

的急性过量及中毒^[5]。

1.4 统计学处理 数据统计采用 SPSS13.0 软件。

2 结 果

2.1 精密度测试

2.1.1 批内 CV 值 在 1 d 内分别测定高(H)、中(M)、低(L) 3 个浓度丙戊酸质控血清各 10 次, CV 值分别为 2.52%、3.12%和 5.70%。

2.1.2 批间 CV 值 把高(H)、中(M)、低(L)3 个浓度丙戊酸质控血清各分装成 10 小支,置于 2~8℃冰箱内,每天 3 个浓度各拿 1 支测定丙戊酸浓度,共 10 d,测得 CV 值为分别为 2.70%、3.78%和 4.85%。

2.2 回收率试验 用精密度测试中的批内、批间测得均值除以质控标示浓度值再乘以 100%,得到批内、批间的平均回收率。回收率在 98.4%~105.4%,平均回收率为 102.1%,符合生物样品检测回收率在 85.0%~115.0%的要求,见表 1。

表 1 均相酶增强免疫法测定丙戊酸血药浓度的精密度和回收率结果

标准浓度 (mg/L)	批内差			批间差		
	测定值	CV 值%	回收率%	测定值	CV 值%	回收率%
H(125)	123±3.1	2.52	98.4	126±3.4	2.70	100.8
M(78)	80±2.5	3.12	102.6	82±3.1	3.78	105.1
L(37)	37±2.1	5.70	100.0	39±1.9	4.85	105.4

2.3 391 例次丙戊酸血药浓度监测结果 丙戊酸有效血药浓度设定在(50~100 mg/L)范围内是合理的,见表 2。

表 2 391 例次丙戊酸血药浓度监测结果与临床疗效的关系[n(%)]

血药浓度(mg/L)	临床疗效		合计
	有效控制组	未控制组	
<50	63(41.4)	89(58.6)	152(38.9)
50~100	175(85.4)	30(14.6)	205(52.4)
>100	24(70.6)	10(29.4)	34(8.7)

3 讨 论

均相酶增强免疫法是液相免疫测定法,该方法的试剂在相应的全自动生化分析仪上即可进行样本的检测。经过质量控制研究发现,本方法测定治疗药物有效浓度的精密度与准确度均符合《中国药典》对生物样品检测的规定,并且操作简单快速。相对而言,均相酶增强免疫法检测治疗药物的有效浓度对实验室温度要求比较高,温度对此项结果的影响非常重要。因此,运用该法的生化分析仪须处于恒温工作环境,以控制测定温度在标准温度范围内,环境温度维持在 22~26℃,相对湿度 45%~65%。试剂盒应保存在 4℃,冰箱冷藏室内配有温度计,上、下午各记录一次使用温度,以保证冷藏室温度 2~6℃,一旦发现异常及时纠正。在每次测定样本前需进行定标,以确保试验数据的准确性。

本次试验精密度测试批内 CV 值高(H)、中(M)、低(L)3 个浓度分别为 2.52%、3.12%和 5.70%。批间 CV 值高(H)、中(M)、低(L)3 个浓度分别为 2.70%、3.78%、4.85%,均符合性能参数 CV 值(<8.00%)的设定。可见均相酶增强免疫法测定血药浓度的重复性较好。回收率测试中 3 个浓度回收率

试验结果批内试验分别为 98.4%、102.6%和 100.0%,批间试验分别为 100.8%、105.1%和 105.4%,回收率在 98.4%~105.4%,符合生物样品回收率要求范围。可见此法用于药物浓度检测系统误差较小,适合应用于临床。

血药浓度监测的质控方法普遍采用定期或每次测定样品时测定质控品,只要质控标本的测定结果在说明书允许的误差范围内,则判断本批次测定结果正确。这种质控方法不够科学,因为其忽略了质控评价的连续性,因此,不能及时发现影响测定准确性的潜在因素,特别是当质控品的浓度持续偏高或者偏低的时候,较难判断结果的准确性。作者采用每天检测同一水平的质控品,并作质控图,以此监测结果的可靠性。

丙戊酸因其与血浆蛋白结合率高,剂量和血药浓度的个体差异大,进行血药浓度监测十分必要。丙戊酸给药剂量与血药浓度相关性较差,其主要原因是年龄、体质量、伴发疾病及药物剂型等众多因素引起药代动力学的差异。6 岁以下的小儿药物清除率最快,半衰期最短,随着年龄的增长,其药代动力学参数逐渐与成人相似^[6]。

本次试验总计 391 例次监测结果中,152 例次患者的血药浓度低于相关有效浓度范围,只有 41.4%的患者临床症状能够控制;205 例次患者的血药浓度在相关的有效浓度范围内,临床症状控制率达到 85.4%;而 34 例次患者的血药浓度高于相关的有效浓度范围,但仍有 70.6%的患者能有效控制临床症状。可见,丙戊酸有效血药浓度设定在 50~100 mg/L 范围内是合理的。虽然药物的吸收呈现个体化差异,但只要药物浓度达到最佳控制浓度,癫痫的发作频率可以得到明显的降低,其数值可以在有效浓度内,也可低于有效浓度范围,在这两种情况下,患者发生不良反应较少,应用较为安全。

由于丙戊酸在儿童体内的血药浓度存在明显的个体差异,因此,在测定丙戊酸血药浓度时,应根据患儿的情况决定测定的是峰浓度还是谷浓度。在调整剂量时,测定稳态谷浓度的取血时间应在下一次用药前;对于每天用药两次的患儿,由于体内药物峰、谷浓度相差较小,体内的药物浓度相对较为平稳,故取血时间没有严格要求^[7]。此外,丙戊酸的有效血药浓度范围为 50~100 mg/L,这是丙戊酸血药浓度曲线谷浓度的范围^[8]。因此,在临床采血时应在早晨服药前采集,此时血药浓度为一天之中最低点,所得出的结果才有参照意义。血药浓度大于 120 mg/L 时出现震颤。丙戊酸与卡马西平合用时,两种药物的血药浓度均有不同程度的下降。低蛋白血症、尿毒症使丙戊酸血浓度增加。肝功能异常时丙戊酸消除率降低,血药浓度升高。因此,避免药物的不良反应与更好的控制癫痫的发作,在应用丙戊酸进行抗癫痫治疗的过程中,要密切关注其药物浓度的变化,及时调整用药剂量,实行个体化给药方案。

参考文献

[1] 孙涛. 神经外科与癫痫[M]. 北京:人民军医出版社, 2004:16-19,44-45.
[2] 江明性. 新编实用药理学[M]. 2 版. 北京:科学出版社, 2005:130-131.
[3] 欧阳珊,陈怡禄,任洁雯. 551 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测分析[J]. 广东药学,2003,13(3):27-28.
[4] 李红健,曹丽蒙,刘文丽. 240 例癫痫患儿丙戊酸钠的血药浓度监测[J]. 中国药房,2007,18(20):1561-1562.
[5] 张象麟,张克坚. 药物临床信息参考[M]. 成都:四川科学技术出版社,2006:709-710. (下转第 2963 页)

响,血清 PSA 值与穿刺的阳性率有较高相关性,血清 PSA 值越高穿刺阳性率越高,但是血清 PSA 值越高发生周围及骨转移风险则较高,预后较差。随着目前超声的普及以及穿刺方法的提高,经直肠前列腺活检穿刺得到广泛的认可,已经成为诊断 PCa 的首选方法。目前,各地已经明显认识到 PCa 发病率的增高,血 PSA 的普查较以前更为广泛,相信血 PSA > 100.0 $\mu\text{g/L}$ 的患者数会有所下降并影响经前列腺活检的阳性率。

参考文献

- [1] de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate[J]. Urology, 2003, 61(6): 1181-1186.
- [2] Fleshner N, Klotz L. Role of “saturation biopsy” in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases [J]. Urology, 2002, 60(1): 93-97.
- [3] 徐丽,唐杰. 经直肠超声引导前列腺活检方法房展近况 [J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(7): 467-469.
- [4] Buskirk SJ, Pinkstaff DM, Petrou SP, et al. Acute urinary retention after transperineal template-guided prostate biopsy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(5): 1360-1366.
- [5] 陈兴发,贺大林,侯惠莲,等. 经直肠超声引导下前列腺穿刺活检 540 例临床分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2009, 14(1): 22-24.
- [6] 华立新,乔迪,宋宁红,等. 应用前列腺特异抗原筛查诊断前列腺癌的临床意义[J]. 中华肿瘤学杂志, 2009, 31(9): 705-709.
- [7] 董晓秋,张晨,王晓敏,等. 超声引导下 6 点随机法前列腺活检的应用价值[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(20): 1160-1162.
- [8] 王健,江怡,唐崎,等. 超声引导经直肠前列腺穿刺活检术 [J]. 中国男科学杂志, 2003, 19(2): 31-33.
- [9] 胡建波,杨柳平,钟红,等. 经直肠超声引导前列腺系统穿刺活检术 160 例报告 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 2(24): 125-127.
- [10] Ciatto S, Bonardi R, Gervasi G, et al. Transperineal sonography guided biopsy of the prostate: critical review of 1107 cases[J]. Radiol Med (Torino), 2002, 103(3): 219-224.
- [11] 张翀宇,芮文斌,祝宇,等. 经会阴前列腺穿刺 484 例分析 [J]. 中国男科学杂志, 2007, 21(3): 40-43.
- [12] 费世宏,曾甫清. 血清 T-PSA、F/T 在前列腺疾病诊断中

的意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2002, 17(6): 289-291.

- [13] 冯陶,黄有媛,窦长琪,等. 血清游离和总前列腺特异抗原测定在鉴定前列腺良恶性病变中的价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(1): 26-28.
- [14] 周利群,陈为民,那彦群,等. 良性前列腺增生与前列腺癌患者血清总 PSA 水平与游离 PSA 比值的比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(6): 354-357.
- [15] 程怀瑾,王国民,何家扬,等. PSA、F/TPSA 及 PSAD 在前列腺癌诊断中的意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2003, 24(2): 140-141.
- [16] 钟晨阳,万奔,陈搏君,等. 血清 PSA 密度在前列腺活检中的意义[J]. 中华泌尿外科杂志, 2000, 21(10): 624-626.
- [17] Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate[J]. J Urol, 1989, 142(1): 71-75.
- [18] Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, et al. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial[J]. J Urol, 2000, 163(1): 163-166.
- [19] Philip J, Ragavan N, Desouza J, et al. Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8-, 10- or 12-core biopsy regimens[J]. BJU Int, 2004, 93(9): 1218-1220.
- [20] Takenaka A, Hara R, Hyodo Y, et al. Transperineal extended biopsy improves the clinically significant prostate cancer detection rate: a comparative study of 6 and 12 biopsy cores[J]. Int J Urol, 2006, 13(1): 10-14.
- [21] 山志刚,金杰,郭应禄,等. 不同前列腺穿刺活检方案检出前列腺癌的比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27(1): 40-42.
- [22] 童仕俊,姜昊文,杨宝年,等. 经会阴 10 点以下或以上前列腺活检诊断效率和并发症比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2009, 30(5): 348-350.
- [23] Bauer JJ, Zeng J, Weir J, et al. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer[J]. Urology, 1999, 53(5): 961-967.
- [24] Loch T, Eppemann U, Lehmann J, et al. Transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate: random sextant versus biopsies of morphologically suspicious lesions[J]. World J Urol, 2004, 22(5): 357-360.

(收稿日期: 2011-07-31)

(上接第 2960 页)

- [6] 陈锦珊,杜青云,黄惠丽. 丙戊酸钠治疗小儿癫痫血药浓度检测与合理用药[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 14(7): 424-426.
- [7] Chen CH, Changchien CS, Lee CM, et al. Combined mutations in pre-s/surface and core promoter/precore regions of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study [J]. Infect Dis, 2008, 198(11): 1634-1642.

cinoma: a case-control study [J]. Infect Dis, 2008, 198(11): 1634-1642.

- [8] 李娅娟,孙伟. 丙戊酸钠与其他抗癫痫药物之间的相互作用[J]. 首都医药, 2002, 9(6): 53.

(收稿日期: 2011-09-30)