

## 地高辛血清药物浓度影响因素及检测方法

周家军<sup>1</sup>, 孟祥云<sup>1</sup>, 姜怡<sup>1</sup>, 陈芳<sup>1</sup>, 梁蓓蓓<sup>2</sup>, 蔡芸<sup>2</sup>, 王睿<sup>2\*</sup>

1. 安徽省合肥市第二人民医院 药学部, 合肥 230011; 2. 解放军总医院药物临床研究中心, 北京 100853

**【摘要】**地高辛是强心苷类在临床上最常用的药物之一, 由于治疗窗较窄且在药效学和药动学方面存在显著的个体差异, 较易引起患者的中毒反应。测定地高辛血清药物浓度的方法有很多, 本文综述了高效液相色谱分析法、液相色谱-质谱联用分析法、荧光偏振免疫法、化学发光免疫测定法、微粒子酶联免疫法等几种常用的检测方法, 分析了患者年龄、性别、肾功能、药物相互作用等因素对地高辛血药浓度测定结果的影响, 以期地为地高辛的血药浓度检测提供参考。

**【关键词】**地高辛; 血清药物浓度; 影响因素; 检测方法

**【中图分类号】**R972.1

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1672-3384(2020)10-0072-04

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.016

### Influencing factors and determination methods of digoxin concentration in serum

ZHOU Jia-jun<sup>1</sup>, MENG Xiang-yun<sup>1</sup>, JIANG Yi<sup>1</sup>, CHEN Fang<sup>1</sup>, LIANG Bei-bei<sup>2</sup>, CAI Yun<sup>2</sup>, WANG Rui<sup>2\*</sup>

1. Department of Pharmacy, The No. 2 People's Hospital of Hefei, Hefei 230011, China; 2. The Center of Medicine Clinical Research, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

强心苷是一类具有强心作用的苷类化合物, 地高辛是其最具代表性的药物, 在临床上最为常用, 主要用于治疗慢性充血性心衰、心房颤动、心房扑动、快速型室失常。地高辛有效血清浓度范围目前国内外多认为在0.8~2.0 ng/mL<sup>[1-3]</sup>, 半衰期为32~48 h, 其特点有治疗窗窄、治疗指数低、在体内缓慢代谢、长期应用易蓄积、个体差异大等, 使用不当易发生中毒反应, 临床症状主要表现为消化道反应、视觉障碍、神经系统症状、心脏反应等。其疗效易受到疾病类型、患者年龄、肝功能、肾功能、药物相互作用等等因素的影响<sup>[4-5]</sup>, 所以及时、准确、快速地了解地高辛的血清药物浓度, 可以确保地高辛的血清药物浓度在临床治疗过程中维持在有效治疗浓度范围内, 预防药物过量引起的中毒反应, 提高治疗效果, 降低不良反应的发生率。用于地高辛血清药物浓度的检测方法有很多, 有研究发现<sup>[6]</sup>, 不同的测定方法即使使用同一份样品检测, 检测结果也不会完全一致, 存在一定差异。本文通过参考相关文献, 分析并综述了高效液相色谱法

(high performance liquid chromatography, HPLC)、荧光偏振免疫法(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)、液相色谱-质谱联用分析法(liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS)、化学发光免疫测定法(chemiluminescence immunoassay, CLIA)、微粒子酶联免疫法(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)等几种常用的地高辛血药浓度的检测方法, 分析了影响地高辛血药浓度测定结果的相关因素, 为不同级别医院地高辛血清药物浓度测定提供参考, 使临床医生能够准确掌握患者药物剂量是否合适, 促进地高辛在临床的合理使用, 减少地高辛不良反应的发生。

### 1 检测地高辛血清药物浓度的方法

#### 1.1 高效液相色谱法

HPLC是利用高压输液系统, 将具有不同极性的单一溶剂或不同比例的混合溶剂、缓冲液等流动相泵入装有固定相的色谱柱, 试样中各成分在色谱柱内被

\*通信作者: 王睿, E-mail: wangrui301@vip.sina.com

分离后,再通过检测器进行检测,从而实现对试样进行分析的方法。高效液相色谱仪器主要由贮液器、进样器、高压泵、色谱柱、记录仪、检测器、恒温器等组成,优点是灵敏度较高、血浆中杂质对其检测干扰比较少,易于重复。流动相从进样流经检测器这段管路时,假如进入到色谱柱以外的任一死腔,极有可能会产生柱外效应,使被分离物质存在的扩散和滞留,从而显著影响色谱峰出峰的峰宽,降低色谱柱的效率。

有报道<sup>[7]</sup>显示,HPLC测定地高辛血药浓度准确、可靠,灵敏度较高,但其操作相对复杂,人为因素对测定结果影响大,检测器的灵敏度比气相色谱差,但由于高效液相色谱仪的价格相对便宜,易于普及,解决了需要进行地高辛血清浓度检测的现实需求,比较适用于样本量比较少的检测,既可以做卡马西平、茶碱的血清治疗药物浓度监测,又可以做苯妥英钠、地高辛等的血清治疗药物浓度监测,满足了基层医疗机构的现实需要。

## 1.2 荧光偏振免疫法

FPIA是将荧光偏振法和免疫竞争法相结合的一种分析方法,是根据荧光偏振的原理,利用被检测物质中的被测对象具有偏振光特性进行测量的一种免疫分析方法。荧光偏振免疫分析仪器在配合使用相应的配套试剂盒后,使得荧光偏振免疫分析仪的操作十分简便、快速、灵敏,而且测定结果准确、稳定,非常适合于临床大批量血药浓度监测。

FPIA与放射免疫测定法相类似,但是FPIA的测定周期比放射免疫测定法短,并且不需要将游离型荧光标记物和结合型荧光标记物进行分离,可以直接测定,也没有放射性污染。FPIA与酶免疫测定法相比,FPIA测定法的试剂稳定性、精密度、灵敏度比酶免疫测定法要高出许多。FPIA的样品预处理比较简单,完整的测定过程需要时间也较少,检测结果能够快速、有效地获得,但是在更换试剂盒时由于生产批号的不同,标准曲线和所有的质控都需要重新制作。

在FPIA中,由于地高辛样免疫活性物质(digoxin-like immunoreactive substances, DLIS)可与地高辛抗体发生交叉反应,可以引起地高辛的测定结果与真实值之间产生数倍乃至数十倍的误差,导致地高辛血药浓度监测结果失真。DLIS分为外源性地高辛样免疫活性物质和内源性地高辛样免疫活性物质,某些

药物<sup>[8]</sup>如丹参、人参、螺内酯及其代谢物等可以产生外源性DLIS,由于物质本身与地高辛在结构上相类似,易与地高辛抗体发生交叉反应而干扰检测;内源性DLIS是由体内分泌产生的一种具有洋地黄样小分子生物活性物质,也可与地高辛抗体发生交叉反应,采用FPIA时,需要对样品进行预处理,消除DLIS对测定带来的不良影响。

## 1.3 液相色谱-质谱联用分析法

LC-MS是利用液相色谱仪能有效分离热不稳定性化合物及高沸点化合物的分离能力,与质谱仪很强的组分鉴定能力相结合的一种分析方法,先经过高效液相色谱将样品分离,再经MS检测确定被测物的浓度。有文献报道<sup>[9]</sup>,患者服用地高辛后取血浆样品分别经LC-MS和MEIA测定,LC-MS的检测结果显示低于MEIA检测结果,其中对于MEIA检测血浆样品为中毒浓度的患者,LC-MS检测结果却显示有近一半患者地高辛药物浓度在正常范围内,临床观察这些患者也并没有出现视力模糊、恶心、呕吐、心律失常等中毒症状,说明LC-MS检测结果更符合患者临床实际情况。另有文献报道<sup>[10]</sup>,LC-MS有很强的抗血浆中免疫活性物质干扰的能力,可以准确的定量地高辛的血药浓度。

LC-MS的优点有稳定性好、专属性强、检测快速、准确、需血量小、可大批量检测、交叉反应不易发生等,由于仪器操作比较繁琐、时间较长,而且仪器价格昂贵,在临床推广应用方面受到严重限制。

## 1.4 化学发光免疫测定法

CLIA也称化学发光标记免疫测定法,是将抗体或抗原用化学发光剂直接标记进行免疫分析方法,是通过测定发光强度用发光光度计进行定量或定性检测的分析方法。CLIA可进行全自动分析,使误差达到最小化,而且可以随时插入急诊血样分析。与放射免疫测定法相比,CLIA的优点主要有标记物制备比较简易、试剂的稳定性高、有效期长、反应速度较快,适用于检测大量的临床样品,并且能够有效地克服放射性核素需要防护、反应时间过长、试剂保存的时间比较短等固有的放射性免疫检测的缺陷。

化学发光标记物的优势包括试剂的有效期较长、试剂的稳定性较好、反应比较快速灵敏,非常适用于临床上大量样品的检测,且与内源性地高辛样免疫物

质不存在交叉反应,与其他强心苷类药物也不存在交叉反应,对于患者的血液中含有内源性高辛样免疫物质(EDLS)或用含其他强心苷类药物,在做地高辛血清药物浓度时,可以有效的避免它们对结果的干扰。

### 1.5 微粒子酶联免疫法

MEIA是利用地高辛与包被微粒的第一抗体和第二抗体形成夹心体后,加入基质液,在激发光照射下检测其光信号,从而计算地高辛质量浓度的检测方法。MEIA仅需少量的样品,自动化程度高,测定速度快,可批量处理样品,是目前临床上使用比较普遍的测定方法。但是与FPIA类似<sup>[11]</sup>,其他强心苷类药物以及与EDLS等可以对MEIA测定法产生干扰,引起地高辛血药浓度偏高的假象。

## 2 地高辛血药浓度的影响因素

### 2.1 年龄

老年患者生理上有其特殊性,肌肉组织相对减少。有研究指出<sup>[12]</sup>,人体中地高辛在骨骼肌中的分布占全部浓度的65%,故老年人群肌肉组织的减少亦导致骨骼肌结合地高辛能力下降,使得外周血液中游离的浓度升高,血清药物浓度增高明显,要求临床医生在使用地高辛时要因人而异,适当降低老年人的使用剂量。随着年龄增长机体器官功能出现生理性衰退,肾功能下降时则尤为明显,致使地高辛从肾脏的排泄减少,在服用相同剂量的地高辛后,随着患者年龄增加其血清药物浓度也不断升高。

儿童的组织器官系统尚处于生长发育过程中,身体的神经系统、循环系统、内脏器官、肌肉、骨骼等都有别于成人,药物的吸收、分布、代谢、排泄与成人均有一定的差异,更容易受到药物损害或发生毒性反应。近年来,国内有研究指出<sup>[13]</sup>,小儿的年龄与地高辛的血清药物浓度变化有一定的相关性,且与小几月龄增长呈显著负相关。

### 2.2 性别

患者性别对地高辛血清浓度有一定影响,有研究显示<sup>[14]</sup>,男性患者地高辛平均血清浓度较女性患者低,这可能与女性患者脂肪组织比例较高而脂肪组织却不摄取地高辛有关,因而女性患者较男性患者更容

易出现地高辛中毒。但是有研究指出性别对小几体内地高辛的血药浓度几乎没有影响<sup>[15]</sup>,原因可能是新生儿、婴幼儿与儿童时期,体质量因素、年龄因素以及机体病理生理等的变化较性别因素更加显著,掩盖了性别因素带来的影响。

### 2.3 肾功能

肾小球滤过是地高辛经肾排泄的主要方式,约有60%~90%的地高辛以原型的形式经肾脏排出,少数经肾小管分泌排出。有研究<sup>[16]</sup>指出,患者肾功能损伤其地高辛血药浓度水平显著高于肾功能正常的患者,且患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)与地高辛血药浓度呈显著负相关,即肾小球滤过越低地高辛血药浓度越高,说明肾功能损伤使得肾小球滤过率下降在地高辛血药浓度的变化中起了非常重要的作用。血液透析患者由于血液透析不能将地高辛从体内迅速清除,在血透后的一段时间内,地高辛在体内的蓄积增加,患者发生地高辛中毒的可能性增大。提醒临床医生应高度重视正在进行血液透析的患者,调整地高辛的给药方案时应进行严密的血药浓度监测,预防地高辛血清药物浓度过高引起不良事件的发生。

有报道<sup>[17]</sup>指出随着患者肌酐清除率的降低,即使使用相同剂量的地高辛,患者血清药物浓度也较肌酐清除率正常时明显增高,而且血清浓度升高的比例随着肌酐清除率的降低显著增加。另有研究<sup>[18]</sup>指出,患者肾脏肌酐清除率与地高辛谷浓度值之间呈反比关系,即肌酐清除率越低,地高辛谷浓度值越大,因此对于肾功能减退的患者,临床医生应及时调整地高辛的用药剂量。

### 2.4 药物相互作用

老年患者大多合并多种疾病,联合使用了较多药物,注意药物相互作用对地高辛血清药物浓度的影响。近年来,螺内酯在心衰的治疗中应用日益增加,有研究显示<sup>[19]</sup>,螺内酯及其代谢物可与地高辛抗体发生交叉反应,使得地高辛血药浓度的测定结果偏高。螺内酯及其代谢物对地高辛在肾小管的分泌产生抑制作用,使地高辛从肾脏的排泄减少,药物浓度增高,所以临床医生在使用地高辛同时联合使用螺内酯时,应密切监测地高辛的血清药物浓度,减少地高辛过量引起的毒性反应的发生。



芪苈强心胶囊是由11味中药组成的复方制剂,近年来临床上使用芪苈强心胶囊与地高辛联合治疗充血性心力衰竭等,有研究<sup>[20]</sup>证实,芪苈强心胶囊中含有洋地黄类似物,虽然两药联用可增加地高辛治疗充血性心力衰竭的疗效,同时也增加患者地高辛血药浓度,甚至达到中毒浓度。

## 2.5 疾病类型

有研究显示<sup>[13]</sup>,来自重症监护室的先天性心脏病与心肌病小儿病情复杂,同时常伴有多个器官组织与系统功能障碍,地高辛平均血药浓度显著高于其他获得性心脏病小儿,特别是当肾脏功能受损时可直接影响到地高辛的排泄。婴幼儿呕吐、腹泻等合并疾病的发生率较成人高,口服地高辛后会导致药物吸收大量减少,这种情况下可使地高辛不能达到有效的血药浓度,需注意监测。

心脏瓣膜疾病易导致心功能不全,治疗的方法有药物治疗和手术治疗。有研究指出<sup>[21]</sup>,对心脏瓣膜病患者行手术治疗后,同一个患者在给药剂量不变的情况下,术后测得的地高辛血浆谷浓度较术前显著升高,究其原因可能是手术治疗使患者产生了强烈的应激反应,导致患者的交感神经兴奋、血流动力学改变、肝肾灌注不足、心排血量降低,使得地高辛在体内的清除率下降。

综上所述,影响地高辛血清药物浓度的因素比较复杂,随着血清浓度的增加,治疗有效率逐渐增加,但出现中毒现象的可能性也随之加大,当血清浓度高于2.0 ng/mL时,治疗有效率反而降低,毒性反应的发生率却明显增大。总的来说,当地高辛的血清药物浓度在0.8~1.5 ng/mL时,临床上普遍认为可达到最大治疗效果而中毒可能性较小,治疗浓度与中毒浓度的交叉范围在2~3 ng/mL之间,当地高辛血清药物浓度>3 ng/mL时可视为中毒,因此地高辛血清药物浓度的检测范围通常设在0.5~3.0 ng/mL是可以满足临床需求的。采用小剂量给药方案对临床医生在最初使用地高辛时是一种安全的选择,同时要以地高辛血清浓度的监测结果为参考,结合患者的临床症状、生理病理因素和联合用药情况综合考虑,继而调整给药方案,使患者的用药风险降低,以保证患者用药的安全、有效,实现给药的个体化。

## 【参考文献】

- [1] 谭嘉琦,黄裕立,胡允兆.住院患者2064例血清地高辛浓度监测分析[J].广东医学,2019,40(18):2610-2614.
- [2] 吕天益,李婷婷.637例地高辛血药浓度监测结果分析[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(3):368-369,372.
- [3] Grzesk G W, Stolarek M, Kasprzak J. Therapeutic drug monitoring of digoxin—20 years of experience [J]. Pharmacol Rep, 2018, 70(1): 184-189.
- [4] 白万军,赫立恩,马银玲,等.地高辛血清浓度的相关影响因素分析[J].河北医药,2014,36(15):2363-2365.
- [5] 王曦林,余海清,舒红利.地高辛血清浓度的影响因素分析[J].中国医药指南,2016,14(19):158-158,159.
- [6] Rogers N M, Jones T E, Morris R G. Frequently discordant results from therapeutic drug monitoring for digoxin: clinical confusion for the prescriber [J]. Inter Med J, 2010, 40(1): 52-56.
- [7] 任红心,韩雷,赵宁民等.高效液相色谱法测定地高辛的血药浓度[J].中国医药科学,2012,2(17):101-102,140.
- [8] Dasgupta A. Impact of interferences including metabolite cross-reactivity on therapeutic drug monitoring results [J]. Therapeutic drug monitoring, 2012, 34(5): 496-506.
- [9] 白万军,宋浩静,孙晓利,等.LC-MS/MS法和MEIA法测定人血浆中地高辛浓度的差异比较[J].中国药房,2016,27(5):604-607.
- [10] 董占军,白万军,刘洪涛,等.液相色谱-质谱法和酶扩大免疫法测定地高辛血药浓度的方法研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(7):640-642,651.
- [11] 朱敏,周静.地高辛血药质量浓度测定在个体化给药中的指导意义[J].西北药学杂志,2019,34(2):257-260.
- [12] Konstantinou D M, Karvounis H, Giannakoulas G. Digoxin in heart failure with a reduced ejection fraction: a risk factor or a risk marker [J]. Cardiology, 2016, 134(3): 311-319.
- [13] 倪伟建,方焱,唐丽琴,等.小儿地高辛血药浓度监测及影响因素分析[J].安徽医药,2019,23(9):1886-1891.
- [14] 刘泽辉,胡欣,张亚同,等.1996-2015年我院地高辛血药浓度监测情况及其影响因素分析[J].中国药房,2016,27(14):1921-1925.
- [15] Moffett B S, Garner A, Zapata T, et al. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population [J]. Cardiology Young, 2016, 26(3): 493-498.
- [16] 张丽勤.肾功能与联合用药对地高辛血药浓度影响的回顾性分析[J].中国药物警戒,2016,13(10):591-594.
- [17] 朱翠平,刘俊.355例地高辛血清浓度监测结果及影响因素分析[J].药学与临床研究,2014,22(2):171-173.
- [18] 陈舒晴,王梓坤,吴凡,等.北京大学第一医院地高辛血药浓度监测与影响因素分析[J].中国临床药理学杂志,2016,32(4):360-362.
- [19] 钱懿轶,孟禄明,王晶晶,等.334例住院患者地高辛血药浓度的监测及影响因素分析[J].中国药房,2018,29(13):1816-1819.
- [20] 叶小春,黄鹤归,张耕.芪苈强心胶囊对地高辛血药浓度的影响[J].医药导报,2019,38(7):955-957.
- [21] 刘旭东,席云飞,杨剑,等.外科手术对心脏瓣膜疾病致心脏功能不全患者地高辛血药浓度的影响[J].宁夏医学杂志,2018,40(7):627-629.

收稿日期:2020-06-05

本文编辑:杨昕