

影响颅内恶性肿瘤患者体内苯妥英钠血药浓度的相关因素^Δ

李忠东^{1*}, 黄永安², 万经海³, 周慧¹, 周晓丹¹(1.解放军空军总医院药学部, 北京 100142; 2.解放军空军总医院神经外科, 北京 100142; 3.中国医学科学院肿瘤医院脑外科, 北京 100142)

中图分类号 R969.3; R971*.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)30-2824-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.13

摘要 目的:探讨苯妥英钠预防颅内恶性肿瘤患者手术后癫痫的血药浓度与其体内病理生理因素及合并用药的相关性,为临床合理使用苯妥英钠提供参考。方法:收集133例次颅内肿瘤患者手术后使用苯妥英钠预防癫痫的病历资料,记录患者性别、年龄、体质量、血药浓度、CYP2C9和CYP2C19基因多态性,以及相应生化检验值。应用SAS软件(6.04 & 8.0版)对数据进行多元线性回归分析。结果:苯妥英钠血药浓度与年龄和体质量之间存在明显正相关性($P < 0.05$),但与CYP2C9基因多态性呈明显负相关性($P < 0.05$)。结论:应主要从患者年龄、体质量以及CYP2C9基因多态性的角度,设计苯妥英钠的个体化剂量方案。

关键词 苯妥英钠; 血药浓度; 多元线性回归

Associated Influential Factors of Blood Concentration of Phenytoin Sodium in Patients with Intracranial Malignant Tumor

LI Zhong-dong¹, HUANG Yong-an², WAN Jing-hai³, ZHOU Hui¹, ZHOU Xiao-dan¹(1. Dept. of Pharmacy, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China; 2. Dept. of Neurosurgery, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China; 3. Dept. of Cerebral Surgery, Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100142, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the relation between blood concentration of phenytoin sodium and patho-physiological factors and drug combination in patients with intracranial malignant tumor after surgery, and to provide reference for rational use of phenytoin sodium in the clinic. METHODS: Blood concentration of phenytoin sodium and clinical information data such as gender, age, body weight, gene polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19, the corresponding biochemical testing results were collected from 133 patients with intracranial malignant tumor after surgery and analyzed with multiple linear regression method by using SAS software(6.04 & 8.0 edition). RESULTS: Significant positive relation was found between blood concentration of phenytoin sodium and age or body weight($P < 0.05$), but significant negative relation was found between blood concentration of phenytoin sodium and gene polymorphisms of CYP2C9($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Individual dosage regimen may be designed according to patient's age, body weight and gene polymorphisms of CYP2C9.

KEY WORDS Phenytoin sodium; Blood concentration; Multiple linear regression

苯妥英钠是一种抗癫痫药,临床上可用于预防创伤后癫痫^[1],以及颅内肿瘤如额叶和颞叶恶性肿瘤等手术后癫痫^[2]。苯妥英钠药动学特征是非线性代谢,治疗窗窄,药动学过程存在个体间和个体内差异,易受人体病理生理因素和合并用药的影响。近年研究^[3]表明,苯妥英钠在肝脏的代谢受细胞色素P₄₅₀(CYP)2C9和CYP2C19等的影响,其严重的神经毒性常与CYP2C9和CYP2C19基因多态性有关。因此,监测其血药浓

度,分析影响其血药浓度的因素,对合理使用苯妥英钠、预防其不良反应意义重大。本文以多元线性回归方法分析颅内肿瘤患者手术后病理生理因素对苯妥英钠血药浓度的影响,为临床合理使用苯妥英钠提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2010—2011年在解放军空军总医院神经外科和中国

- 浓度[J].齐齐哈尔医学院学报,2007,28(3):315.
- [6] 姜敏,罗丽芳,戴隶明,等.HPLC法测定去甲万古霉素血清药物浓度[J].实用临床医学,2011,12(11):1.
- [7] 陈方亮,余翠琴,刘海燕,等.HPLC法测定人血清中万古霉素和去甲万古霉素浓度[J].海峡药学,2012,24(6):260.
- [8] 林秀丽,朱金平,费燕.HPLC法快速测定万古霉素和去甲万古霉素的血药浓度[J].中国临床药理学杂志,2011,20

- (4):231.
- [9] 蒋国强,杨水新,叶勇.离子对色谱法同时测定万古霉素、去甲万古霉素血药浓度[J].中国现代应用药学,2006,23(4):322.
- [10] 张菁,胡瑾瑜,郁继诚,等.去甲万古霉素临床药代动力学及血药浓度测定[J].中国抗感染化疗杂志,2003,3(4):202.
- [11] 李洪亮,乔静,曹枚,等.6种不同沉淀试剂对万古霉素、去甲万古霉素血药浓度测定影响的比较[J].山西医药杂志,2009,38(12):1154.

(收稿日期:2013-04-12 修回日期:2013-05-20)

^Δ 基金项目:首都医学发展科研基金资助(No.2009-2055)
* 主任药师。研究方向:临床药理学与临床药理学。电话:010-66928606。E-mail:zhdl009@126.com

医学科学院肿瘤医院脑外科颅内肿瘤患者手术后需要口服苯妥英钠预防癫痫的血药浓度监测数据共133例次。其中男性71例次,女性62例次,平均年龄(50.24 ± 13.00)岁,平均体质量(66.95 ± 11.76)kg。患者生化指标及合并用药情况如下:丙氨酸氨基转移酶(ALT)(26.44 ± 15.19)U/L;白蛋白(ALB)(43.20 ± 7.49)g/L;肌酐(Cr)(61.11 ± 13.41)μmol/L。CYP2C9*1/*1并CYP2C19*1/*1为强代谢型,CYP2C9*1/*1并CYP2C19*1/*2、*1/*3为中代谢型,CYP2C9*1/*1并CYP2C19*2/*2、*2/*3、*3/*3或CYP2C9*1/*3并CYP2C19*1/*1、*1/*2为弱代谢型^[4-5]。合并使用苯巴比妥共14例次。

1.2 给药剂量^[4]

强代谢型给药剂量6~7 mg/(kg·d),中代谢型给药剂量5~6 mg/(kg·d),弱代谢型给药剂量4~5 mg/(kg·d)。

1.3 分析方法

1.3.1 苯妥英钠血药浓度测定。口服苯妥英钠后第4、7或8天早晨6:00-7:00采静脉血2 ml,置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,采用荧光偏振免疫法(FPIA)以TDx仪(TDxFlx,美国Abbott公司)测定其血药浓度。

1.3.2 相关性分析。应用SAS 6.04 & 8.0统计软件(军事医学科学院胡良平教授提供),对数据进行多元线性回归分析。

2 结果

以苯妥英钠血药浓度为因变量,以性别、年龄、体质量、肝肾功能指标、CYP2C9和CYP2C19基因多态性及合并用药情况为自变量,对数据进行多元线性回归分析。男性赋值为1,女性赋值为0;CYP2C9和CYP2C19强代谢型和中代谢型赋值为1,弱代谢型赋值为0;苯巴比妥使用赋值为1,未使用赋值为0。采用逐步回归(Stepwise)法先后将体质量;年龄、CYP2C9和性别4个自变量引入方程,最后将性别剔除。此过程共建立5个模型:模型1引入自变量体质量;模型2引入自变量体质量、年龄;模型3引入自变量体质量、年龄、CYP2C9;模型4引入自变量体质量、年龄、CYP2C9、性别;模型5剔除自变量性别。方差分析结果见表1;逐步回归分析法扼要结果见表2;最终结果保留的影响因子及相关系数见表3。

表1 方差分析结果

Tab 1 Analysis of variance

模型	项目	自由度	离均差平方和	均方	F	P
1	回归	1	5 054.485	5 054.485	297.99	0.000 1
	体质量	误差	86	1 458.713	16.962	
	进入	总变异	87	6 513.199		
2	回归	2	5 146.052	190.276	159.97	0.000 1
	年龄	误差	85	1 367.147	16.084	
	进入	总变异	87	6 513.199		
3	回归	3	5 214.040	1 738.013	112.38	0.000 1
	CYP2C9	误差	84	1 299.159	15.466	
	进入	总变异	87	6 513.199		
4	回归	4	5 251.618	1 312.904	86.38	0.000 1
	性别	误差	83	1 261.581	15.200	
	进入	总变异	87	6 513.199		
5	回归	3	5 214.040	1 738.013	112.38	0.000 1
	性别	误差	84	1 299.159	15.466	
	剔除	总变异	87	6 513.199		

逐步回归分析法对每引入一个自变量时均进行方差分析。结果显示,体质量、年龄和CYP2C9 3个自变量各自均具有显著性差异;而引入性别时,该自变量没有显著性差异,被

表2 逐步回归分析扼要结果

Tab 2 Summary of Stepwise regression analysis

步骤	变量		模型R ²	F	P
	进入	剔除			
1	体质量		0.776 0	297.992 6	0.000 1
2	年龄		0.790 1	5.693 0	0.019 3
3	CYP2C9		0.800 5	4.395 9	0.039 0
4	性别		0.806 3	2.472 3	0.119 7
5		性别	0.800 5	2.472 3	0.119 7

表3 影响因子及相关系数

Tab 3 Influential factors and correlation coefficient

影响因子	回归系数	标准误	F	P
年龄	0.066 1	0.023 5	0.409 7	0.006 1
体质量	0.083 1	0.019 1	0.654 3	0.000 1
CYP2C9	-1.480 2	0.706 0	-0.189 7	0.039 0
R ²	0.800 5			

剔除,见表1和表2。由表3可知,年龄、体质量和CYP2C9与苯妥英钠血药浓度之间存在具有统计学意义的相关性,其中年龄和体质量与血药浓度成正相关,而CYP2C9与血药浓度成负相关。

3 讨论

苯妥英钠进入机体后,约88%~92%与血浆蛋白结合,主要经肝细胞代谢转化为无药理活性的羟基苯妥英,少量经肾排泄。我们以多元线性回归法研究的结果表明,苯妥英钠的血药浓度与肝脏CYP2C9基因多态性呈显著的负相关,即CYP2C9为*1/*1时,血中苯妥英浓度降低;为*1/*3时,血中苯妥英浓度升高,但与肝脏CYP2C19基因多态性不相关,这与Rosemary J等^[6]。采用NONMEM研究的结果一致。

本研究表明,苯妥英钠的血药浓度与年龄呈显著的正相关,即年龄越大,血药浓度越高。其原因可能是,随着年龄增长,老年人肝功能衰减,以致代谢苯妥英的肝药酶CYP2C9功能减弱。

本研究还表明,血药浓度与体质量呈正相关。其原因是,患者剂量是根据体质量进行设计的。因此,体质量越大,给予相同基因型患者的苯妥英剂量越大,结果患者体内血药浓度越高。

据报道^[7],苯巴比妥既是CYP2C9的诱导剂,又是CYP2C9的底物,与苯妥英钠之间存在相互竞争关系,因此,对苯妥英钠血药浓度的影响比较复杂。尽管本研究未发现苯巴比妥与苯妥英钠血药浓度有相关性,但在临床实际工作中不应忽视其对苯妥英钠血药浓度的影响。

值得注意的是,尽管苯妥英钠在血液约88%~92%与血浆蛋白结合,但本研究并未发现其血药浓度与血浆蛋白相关。这可能是本研究测定的是全血浆中药物浓度,而非血浆游离浓度的缘故。

总之,从本研究可见,年龄、体质量和CYP2C9基因多态性等是影响苯妥英钠血药浓度的危险因子,使用苯妥英钠时要综合考虑这些因素的影响,做到个体化给药。因此,对苯妥英钠进行药学监护时,要注意以下几点:(1)使用苯妥英钠之前,最好测定患者的CYP2C9基因多态性变化,对强代谢型者适当增加剂量,对弱代谢型者适当减少剂量;(2)对老年患者应适当减少剂量,同时还要考虑体质量的影响;(3)苯巴比妥对苯妥英钠代谢有影响,如发现苯妥英钠血药浓度变化较大时,最好首先停用苯巴比妥。

我院2010—2012年外科手术患者合并医院感染的病原菌及耐药性分析

姚忠文*,王 雪,徐光琴,林开颜(贵州黔南州人民医院,贵州 都匀 558000)

中图分类号 R978.1;R969.3;R446.5

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)30-2826-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.30.14

摘要 目的:评价我院外科手术患者合并医院感染的病原菌及其耐药情况,为探索有效预防和控制医院感染的措施提供参考。方法:对我院2010—2012年收治的243例发生医院感染的手术患者的年龄、性别、原发疾病、手术名称、预防性使用抗菌药物情况进行调查,并对发生医院感染的部位、病原菌及耐药性进行统计学分析。结果:我院外科手术患者发生医院感染的部位多为下呼吸道,与其他感染部位比较,其构成比有显著性差异($P<0.05$);对患者所感染的病原菌进行调查发现,铜绿假单胞菌、大肠埃希菌以及金黄色葡萄球菌的感染构成比显著高于其他病原菌感染构成比($P<0.05$);对病原菌进行耐药性分析,发现不同病原菌对不同抗菌药物的耐药性有显著性差异($P<0.05$)。结论:对外科手术合并医院感染的患者及时进行病原学检查,根据药物敏感性试验结果选择合适的抗菌药物进行治疗,可提高疗效、减少并发症的发生。

关键词 医院感染;病原菌;耐药性

Analysis of the Distribution and Drug Resistance of Pathogenic Bacteria in Patients with Surgical Operation Complicating with Nosocomial Infection in Our Hospital during 2010—2012

YAO Zhong-wen, WANG Xue, XU Guang-qin, LIN Kai-yan (Guizhou Qiannan Prefecture People's Hospital, Guizhou Duyun 558000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate pathogens of surgical operation patients with nosocomial infection in our hospital and their drug resistance, and to explore effective prevention and control measures for nosocomial infection. METHODS: 243 surgical operation patients with nosocomial infection in our hospital during 2010—2012 were investigated in terms of age, sex, primary diseases, operation name, prophylactic use of antibiotics. The site of infection, pathogens and drug resistance were analyzed statistically. RESULTS: The nosocomial infection in patients with surgical operation were usually found in lower respiratory tract; compared with other parts, there was a great difference in constituent ratio ($P<0.05$). The investigation of pathogenic bacteria showed that the infection ratios of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* were significantly higher than that of other pathogenic bacteria ($P<0.05$). Analysis of drug resistance of pathogenic bacteria showed that different pathogenic bacteria had obvious different resistance to different antibiotics ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The etiology inspection should be carried out duly for surgical operation patients with nosocomial infection. According to the results of drug sensitivity test, the appropriate antibiotic therapy being chosen can improve the curative effect and reduce the incidence of complications.

KEY WORDS Nosocomial infection; Pathogenic bacteria; Drug resistance

参考文献

- [1] Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience[J]. *Epilepsia*, 2009, 50 (Suppl 2): 10.
- [2] Lee SY, Lee ST, Kim JW. Contributions of CYP2C9/CYP2C19 genotypes and drug interaction to the phenytoin treatment in the Korean epileptic patients in the clinical setting[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2007, 40(3): 448.
- [3] Horsmans Y, Van den Berge V, Bouckaert A, et al. Phenytoin hydroxylation in a healthy Caucasian population: bimodal distribution of hydroxyphenytoin urinary excretion[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1997, 81(6): 276.
- [4] Hung CC, Lin CJ, Chen CC, et al. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms[J]. *Ther Drug Monit*, 2004, 26(5): 534.
- [5] 黄越, 杨静芳, 齐晓涟, 等. CYP2C19 和 CYP2C9 基因型与苯妥英血药浓度关系的研究[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(20): 1 686.
- [6] Rosemary J, Surendiran A, Rajan S, et al. Influence of the CYP2C9 & CYP2C19 polymorphisms on phenytoin hydroxylation in healthy individuals from south India[J]. *Indian J Med Res*, 2006, 123(5): 665.
- [7] Yukawa E, Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-linear Mixed Effects Model approach[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2006, 31(3): 275.

(收稿日期:2013-03-27 修回日期:2013-04-15)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0854-8224195。E-mail: yzw0913@126.com

通信作者:主任检验师。研究方向:临床检验。电话:0854-8261470。E-mail: JYK8261470@163.com