

血清地高辛放射免疫分析在心血管 疾病中的初步应用

同位素室 陈炳生

地高辛 (Digoxin) 属于毛地黄类药物, 是治疗心力衰竭和心律失常的有效强心药, 由于该药物的治疗剂量与中毒剂量较接近, 病人对药物的敏感性不同, 尤其在应用药量不清, 吸收不良或肾功能不好的情况下, 如何正确测出血中地高辛浓度, 用以指导临床医生用药, 是临床急需解决的问题。但由于地高辛在血中的浓度很低 (毫微克量级) 一般方法很难测准。

1960年 Cliver Porker 首先报道了地高辛放射免疫分析法。1969年 Smith、Butter 等^[1]报告了应用氚标记地高辛作为抗原的放射免疫分析法测定人血清或血浆地高辛含量。1973年开始应用¹²⁵碘标记地高辛抗原的放射免疫分析法^[2]。此法具有灵敏度高、准确性大、快速简便等特点, 值得临床上推广应用。

为探索血清地高辛浓度与治疗剂量或中毒剂量之间的关系, 指导临床用药, 我室于1978年4月开始使用¹²⁵碘-地高辛放射免疫分析法测定了32例人血清地高辛浓度, 现报道如下。

材 料 与 方 法

检测对象 (1) 正常人 (健康输血员) 10例, 年龄25~45岁, 男4例, 女6例, 未服用地高辛药物。(2) 心脏病患者 (风湿性心脏病、冠心病、混合性心脏病等) 22例, 男13例, 女9例, 年龄14~69岁。均为住院病例, 全部服用地高辛治疗, 但每日服用维持量 (0.125~0.25毫克/日) 及用药时间长短不一, 最长54天, 最短4天。

测定方法 采用北京化工厂所提供的¹²⁵碘-地高辛放射免疫分析试剂盒和方法^[3], 测定了服地高辛药物后6小时血清地高辛浓度, 放射性测量系统为国产FH-408自动定标器与FT-603井型 γ 闪烁探头。并对测定结果进行了统计分析。

结 果

一、10例正常人 (未服地高辛药者), 血清测得地高辛浓度为 0.06 ± 0.07 毫微克/毫升血清 (范围0~0.15毫微克/毫升)。

二、22例心脏病服地高辛药者,测得血清地高辛浓度 1.98 ± 1.12 毫微克/毫升(范围0.3~5.0毫微克/毫升)其中,中毒患者3例,血清地高辛浓度为 2.43 ± 0.76 毫微克/毫升(范围1.6~3.1毫微克/毫升),非中毒患者19例血清地高辛浓度为 1.91 ± 1.16 毫微克/毫升(范围0.3~5.0毫微克/毫升)。

三、22例心脏病者中,风湿性心脏病15例,其中2例出现地高辛中毒症状。冠心病3例,有1例出现中毒症状。混合性心脏病2例,肺原性心脏病、心房纤颤各1例。

病例介绍

例1:张××,女,59岁,住院号261267,临床诊断冠心病、心力衰竭、心房纤颤,每日地高辛维持用量为0.25毫克。出现地高辛中毒症状:恶心、食欲减退、头晕、心率59次/分钟,心电图示心房纤颤合并Ⅱ度房室传导阻滞,心肌损害,测得血清地高辛浓度为2.6毫微克/毫升血清。

例2:潘××,女,53岁,住院号262178,临床诊断风湿性心脏病,连续8日服用地高辛,每日维持用量0.25毫克,出现地高辛中毒症状,恶心、食欲下降、心率60次/分钟,心电图示:心房纤颤合并Ⅱ度房室传导阻滞,测得血清地高辛浓度1.6毫微克/毫升血清。

例3:黎××,男,45岁,住院号262073,临床诊断风湿性心脏病、心衰,每日服地高辛维持量0.25毫克,未出现地高辛中毒症状,心电图未见房室传导阻滞,测得血清地高辛浓度为5.0毫微克/毫升血清。

讨论

地高辛是12-羟基毛地黄毒甙,也是一种极性化合物,进入胃肠以后有80~90%被吸收^[4],在服药后约6分钟进入血液,30~60分钟后浓度达到高峰,而后药物分布到身体各器官固定下来,血清中地高辛浓度迅速下降,4~6小时后药物浓度下降渐趋平缓^[5]。因此,认为一般在服药6小时后采集血液标本检查最为合适。

正常人或未用毛地黄制剂治疗的病人,血清内应该测不到地高辛。本文测定的10例健康输血员(未服地高辛)的血清地高辛浓度,其地高辛含量为0.0毫微克/毫升血清者6例,0.15毫微克/毫升者3例,0.1毫微克/毫升者1例。为什么在正常人(未服地高辛药)血清内能测得地高辛呢?原因尚未清楚^[6]。

关于血清地高辛浓度与临床中毒反应的关系问题,据报道是因为服药者个体差异较大。上海第一医学院中山医院报道^[7]1例含量为2.2毫微克/毫升而无中毒反应。相反,有的病人含量不高,反而出现了中毒反应。本文1例黎××患者,血清地高辛含量为5.0毫微克/毫升无中毒反应。相反有1例潘××患者,血清含量不高(1.6毫微克/毫升)反而出现了中毒反应。这可能是由于有的机体对地高辛敏感性高,耐药性低,所以在治疗剂量下就出现了中毒反应;相反有的机体对地高辛敏感性低,耐药性高,所以当测得血液地高辛浓度达到中毒水平时,也不出现中毒反应。Butler报道^[8]洋地黄中毒病人与非中毒病人的血清浓度有一部分重叠,因此血清地高辛浓度的高低须结合临床综合分析。但血清洋地黄水平和临床反应之间仍然相关。一般认为该药物的血清浓度相对高时(>2毫微克/毫升)常伴有洋地黄中毒的临床证据;血清浓度在0.5~2毫微克/毫

升时, 治疗效果满意; <0.5 毫微克/毫升时, 常为洋地黄剂量不足。所以了解血清洋地黄浓度, 对调节剂量是非常有帮助的。垣花昌明等^[9]报道地高辛中毒患者与非中毒患者血中平均浓度分别为 3.7 ± 1.0 毫微克/毫升, 1.4 ± 0.7 毫微克/毫升, 两者之间有非常显著性差异 ($P < 0.01$)。中毒患者 87% 血中浓度超过 2.0 毫微克/毫升, 非中毒患者 90% 在 2.0 毫微克/毫升以下。中毒组与非中毒组血中浓度重叠范围为 1.6 毫微克/毫升~3.0 毫微克/毫升。血中浓度为非中毒浓度时心电图表示中毒, 血中浓度为中毒浓度时则心电图却示非中毒。本文服药组 22 例血清地高辛的含量平均值 1.98 ± 1.12 毫微克/毫升。 >2.0 毫微克/毫升血清有 8 例, 其中 2 例为中毒患者。 >3.0 毫微克/毫升血清有 3 例, 其中 1 例为中毒患者。中毒组血清地高辛浓度 (平均值 2.43 ± 0.76 毫微克/毫升) 高于非中毒组 (平均值 1.91 ± 1.16 毫微克/毫升), 但两者之间差异不显著, ($P > 0.05$)。而且两组之间有重叠, 这表明地高辛治疗剂量与中毒剂量相接近。

一般文献报道以血清地高辛浓度 2.0 毫微克/毫升作为非中毒与中毒量的界限值。中毒组的平均值在 3.0 毫微克/毫升左右, 但两组间有重叠^[10,11]。本文结果基本上与文献相符。

表 1 正常人未服药者和服药患者血清地高辛含量比较

组 别	例 数	血清 Digoxin 含量 (毫微克/毫升血清) $\bar{X} \pm SD$	t
正常人未服药者	10	0.06 ± 0.07 (0~0.15)	
服 药 患 者	中 毒 者	2.43 ± 0.76 (1.6~3.1)	
	非 中 毒 者	1.91 ± 1.16 (0.3~5.0)	$P > 0.05$
	中毒 + 非中毒	1.98 ± 1.12 (0.3~5.0)	

表 2 22 例 心 脏 病 患 者 分 类

组 别	中 毒 组	非 中 毒 组	合 计
风湿性心脏病	2	13	15
冠状动脉粥样硬化心脏病	1	2	3
混合性心脏病		2	2
肺源性心脏病		1	1
心房纤颤		1	1

血清地高辛测定对降低洋地黄类中毒发生率是一种很重要的措施。据报道洋地黄中毒的发生率为 15~20% 或更高, 中毒后的病死率为 3~21%^[12]。但是自从开展放射免疫测定血清地高辛浓度以后, 其中毒发生率已大大降低, Smith 报告^[13] 1 组 447 例地高辛治疗的病人, 其中仅有 5% 的病人发生中毒。此外, 对部分临床上不能肯定是否洋地黄中毒者, 血清地高辛浓度测定也可协助诊断, 还可提供临床医师调整治疗剂量以及了解患者药物摄入、吸收和排泄情况。

参 考 文 献

- [1] Smith J W, Butler V P and Haber E: Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentration by radioimmunoassay. *New Engl J Med* 281:1212, 1969
- [2] Horgan E D and Rilely W J: Radioimmunoassay of plasma digoxin with use of iodinated tracer. *Clin Chem* 19(2):187, 1973
- [3] 北京化工厂: ¹²⁵碘-地高辛放射免疫分析试剂盒说明书
- [4] 湖南医学院: 医学参考资料(心血管疾病国外资料选编之一)(四)洋地黄代谢的新资料, 89页
- [5] Doberty J E et al: Tritiated digoxin studies in human subject. *Arch Intern Med* 108:531, 1961
- [6] 陈仁度等: 放射免疫测定血清地高辛含量在临床上的应用。(内部交流资料) 1979
- [7] 上海第一医学院中山医院同位素室: 地高辛放射免疫分析法的临床应用。(内部交流资料) 1976
- [8] Butler U P Jr: Review drug immunoassays. *J Immun Methods* 7:13, 1975
- [9] 恒花昌明等: 血中 digoxin の radioimmunoassay と臨床への応用。最新医学 30(5):834, 1975
- [10] Butler V P Jr: Assays of digitalis in the blood. *Prog in Cardiovas Dis* 14(6):571, 1972
- [11] Holtzman JI et al: Methodological causes of discrepancies in radioimmunoassay for digoxin in human serum. *Clin Chem* 20(9):1194, 1974
- [12] 国外医学参考资料心血管分册: 洋地黄中毒、原因、诊断及预防。350页, 1978
- [13] Smith JW: Digitalis toxicity: epidemiology and clinical use of serum concentration measurements. *Am J Med* 58, 470, 1975

A Preliminary Application of Serum Digoxin Radioimmunoassay in Cardiovascular Diseases

Chen Bing-sheng

(Department of Radioisotope, Zhong Shan Medical College)

A study of serum digoxin RIA kit in 32 Cases is here reported. Ten normal subjects (male 4, female 6, aged 25~45) whose mean serum digoxin concentration was 0.06 ± 0.07 ng/ml did not receive digoxin, and 22 patients with cardiovascu-

