

· 综 述 ·

地高辛样免疫活性物质与治疗药物监测

李金恒 (南京军区南京总医院药理科, 南京 210002)

地高辛是国内外经常性监测血清浓度的药物之一。由于其安全范围窄, 药动学、药效学个体差异大, 因此给予常规剂量也可能发生中毒。自从引入免疫分析法测定地高辛血浓度以来, 中毒发生率明显降低^[1,2]。许多药物可通过药动学或药效学的相互作用, 使地高辛的血浓度升高或降低, 这已引起临床的重视。

近年研究发现, 在肝肾疾病、原发性高血压、充血性心衰病人及孕妇、新生儿等, 血清中存在着过量的内源性样免疫活性物质(digoxin-like immunoreactive substances, DLIS)^[3,4]。DLIS可与目前所用的免疫分析法中的地高辛抗体呈交叉反应。临床医师在分析或解释地高辛的测定结果时, 应充分注意到这一内源性物质对测定方法的干扰。了解并设法排除这一干扰, 对地高辛的个体化合理用药, 具有重要的临床意义。

1 DLIS的来源及性质

目前还不完全清楚DLIS的本质, 但已知它是由丘脑下部分泌的一种可与地高辛抗体产生交叉反应、具有洋地黄样生物活性的内源性物质, 其分子量小于1000^[5]。动物实验发现, 破坏大鼠第三脑空前腹侧区可使该物质的分泌减少或消失^[6]。引起DLIS释放的主要刺激为血容量扩张和高钠负荷, 而盐皮质激素和心钠素可能参与其释放的调控。DLIS作用的分子基础是抑制 Na^+ - K^+ -ATP酶活性。DLIS的生理学效应为: 1)抑制心脏钠泵活性, 产生正性肌力作用; 2)抑制血管平滑肌细胞 Na^+ 转运, 间接增加细胞内 Ca^{2+} 水平, 增加平滑肌张力, 致血管外周阻力增加; 3)抑制肾脏 Na^+ 转运, 使肾小管细胞对 Na^+ 再吸收减少, 产生排钠利尿作用^[7,8]。有人曾观察到分娩后DLIS可快速自母体内排出, 估计其排泄半衰期为6 h。

2 DLIS的体内含量及其与疾病的关系

DLIS在正常或病理状态下的体内含量, 文献报道的数据差别较大。近年来多采用灵敏度高的荧光偏振免疫分析法(fluorescence polarization immunoassay, FPIA), 用TDX仪等进行检测。据国外学者报告, 若以TDX仪检测灵敏度 0.256 nmol/L 为DLIS的检测阳性标准, 则血清DLIS的检出阳性率、浓度范围和均值分别如下: 健康志愿者为13.6%(3/22), $0.26\text{--}0.32 \text{ nmol/L}$, 0.28 nmol/L ; 新生儿($<34 \text{ d}$)为83%(34/41), $0.256\text{--}1.28 \text{ nmol/L}$, 0.55 nmol/L ; 六个月婴儿为60%(15/25), $0.256\text{--}1.664 \text{ nmol/L}$, 0.717 nmol/L ^[6]。孕妇DLIS检出阳性率24%(4/17), 早产儿为100%(19/19), 浓度均 $>0.256 \text{ nmol/L}$ ^[10]。

在某些病理状态下, 血清中DLIS浓度明显升高。成人心衰患者DLIS检出阳性率58.3%(7/12), 平均浓度 0.45 nmol/L ($0.31\text{--}0.66 \text{ nmol/L}$)^[3]。肝病患者的分别为55%(23/42), 0.60 nmol/L ($0.256\text{--}1.997 \text{ nmol/L}$)^[4]。

由此可见, 患某些疾病时, 体内已存在较高水平的DLIS, 并能为免疫分析法所测得。因此当这些病人服用地高辛时, 不宜单纯依靠这一测定结果来进行剂量调整, 应结合临床症状的改善与否等, 综合进行判断。

3 减轻或消除DLIS干扰的方法

DLIS与地高辛抗体的交叉反应, 可使未用地高辛等强心药者的血清中测得“地高辛”, 或造成使用强心药者的血药浓度“增高”, 造成过量或中毒假象, 继之引起不恰当的减量或中止治疗。因此减轻或消除DLIS的测定干扰显得尤为重要。

研究开发低交叉反应(高特异性)的地高辛抗体, 是减轻DLIS对测定干扰的有效方法, 但至今尚无这种抗体试剂盒面市^[11]。因血清中90%以上的DLIS与血浆白蛋白紧密结合^[6], 所以可用加热

法^[11]或化学沉淀法^[10,12]以转移样品中的DLIS。有人提出在开始用强心甙治疗前,先检测血清DLIS的水平,以供治疗中参考。但对于已经使用地高辛的就诊心衰患者,上述方法无法判断DLIS和地高辛各自的浓度,这时检测游离型地高辛浓度,将有助于判断体内强心甙的水平。一般而言,药物与血浆白蛋白的结合率是较为恒定的,而药物产生临床效应主要与其游离部分有关,所以检测游离型药物可从根本上解决DLIS对免疫分析法测定地高辛造成的干扰,提供更为可靠的测定结果^[8]。

测定游离地高辛最便捷的方法是离心超滤法,继之检测超滤液中的地高辛浓度。国外已研制出多种型号规格的一体化微型超滤膜一管,可对少量(<0.4 ml)的血清进行超滤。从已报道的结果来看,超滤液中游离地高辛占地高辛总浓度的比率为71—77%,蛋白结合率为23—29%,与地高辛的平均蛋白结合率25%基本一致^[11,9,13]。我们发现在心功能不全病人,肾功能不全者血清地高辛游离浓度/总浓度的比率较肾功能正常者显著降低^[14],提示前者体内存在过量的DLIS而致总浓度测定值偏高。

游离地高辛检测的关键取决于超滤,后者又与膜的结构等有关。超滤膜的截留分子量以30,000为宜,并应选择低蛋白吸附型滤膜。离心时间一般为60 min,即可得到足够的超滤液供检测用。完成超滤、检测的全过程约需1.5 h,所以完全适用于临床标本检测^[14]。为保证测定结果的准确,应严格检测的质量控制^[15]。

总之,对服用地高辛或使用强心甙的患者,在监测其血浓度时,应注意DLIS的影响,以提高合理用药的水平。

参 考 文 献

- 1 Stone J, Bentur Y, Zalstein E, et al. Effect of endogenous digoxin-like substances on the interpretation of high concentrations of digoxin in children. *J Pediatr*, 1990, 117: 321—5
- 2 Ujhelyi MR, Green PJ, Cummings DM, et al. Determination of free serum digoxin concentrations in digoxin toxic patients after administration of digoxin Fab antibodies. *Ther Drug Monit*, 1992, 14:147
- 3 Dasgupta A, Saldana S, Heimann P. Moni-

toring free digoxin instead of total digoxin in patients with congestive heart failure and high concentrations of digoxin-like immunoreactive substances. *Clin Chem*, 1990, 36:2121

- 4 Frisolone J, Sylvia LM, Gelwan J, et al. False-positive serum digoxin concentrations determined by three digoxin assays in patients with liver disease. *Clin Pharm*, 1988, 7:444
- 5 Valdes R Jr, Graves SW. Protein binding of endogenous digoxin-immunoactive factors in human serum and its variation with clinical condition. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60:1135
- 6 Lichtstein D, Samuelov S. Endogenous "ouabain-like" activity in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 1980, 96:1518
- 7 Haddy FJ. Endogenous digoxin-like factors. *N Engl J Med*, 1987, 316:621
- 8 Shimoni Y, Gotsman M, Deutsch J, et al. Endogenous ouabain-like compound increases heart muscle contractility. *Nature (London)*, 1984, 307:369
- 9 Ray JE, Crisan D, Howrie DL. Digoxin-like immunoreactivity in serum from neonates and infants reduced by centrifugal ultrafiltration and fluorescence polarization immunoassay. *Clin Chem*, 1991, 37:94
- 10 Christensen RH, Studenberg SD, Back-Davis S, et al. Digoxin-like immunoreactivity eliminated from serum by centrifugal ultrafiltration before fluorescence polarization immunoassay of digoxin. *Clin Chem*, 1987, 33:606
- 11 Graves SW, Sharma K, Chandler AB. Methods for eliminating interferences in digoxin immunoassays caused by digoxin-like factors. *Clin Chem*, 1986, 32:1506
- 12 Gault MH, Vashev S, Longerich L. Higher values for digitalis-like factors with TDx Digoxin II. *Clin Chem*, 1986, 32:2000
- 13 Koup JR, Jusko WH, Elwood CM, et al. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 18:9

14 Li J-H Pan H, Wu Z-P, et al. Determination of free digoxin in sera of 8 patients with chronic cardiac insufficiency. *Acta Pharmac Sin*, 1995, 16:47

15 Lewis RP. Clinical use of serum digoxin concentrations. *Am J Cardiol*, 1992, 69:97G

收稿日期: 1994-10-15