

血药浓度监测系统软件研制及其数据分析的应用*

李 盾 向 莉(深圳 518020 深圳市人民医院药学部)

摘要 目的:为临床药学工作者提供可自动进行多功能数据分析、查询及输入数据简便的血药浓度监测系统(BDCMS 程序)。方法:BDCMS 程序用 VISUAL BASIC 5.0 开发,在 WIN95 操作系统上运行,对我院 26 个月用荧光偏振免疫法(FPIA)所测定血药浓度数据运用 BDCMS 程序分析。结果:2026 次血药浓度监测中,在有效血药浓度范围内占 63.8%,低于有效血药浓度占 24.2%;高于有效血药浓度占 12.1%;各年龄组段 0~14 岁、14~40 岁、40~65 岁、65~100 岁的正常值比例分别为 49.6%、71.8%、60.0%和 52.0%,正常值次数经卡方分析有显著性差异($P < 0.05$)。结论:BDCMS 程序是开展血药浓度监测工作非常实用的工具,开展血药浓度监测是必要的,特别是少儿、老年人及肾移植术后 0~3 个月的环孢素 A 的监测更为重要。
关键词 血药浓度;荧光偏振免疫;程序;数据分析;治疗药物监测

Software development of blood drug concentration monitoring system and its application in data analysis

Li Dun(Li D) ,Xiang Li(Xiang L) (*Department of Pharmceutics Shenzhen People's hospital ,Shenzhen 518020*)

ABSTRACT OBJECTIVE:To provide a blood drug concentration monitoring system(BDCMS program) which could automatic process data analysis with multi-function. It was very easy to query and input data for clinical pharmacy operator. **METHODS:**BDCMS program was written with visual basic 5.0 and run in windows 95 system. The blood drug concentration data, which was determinated with flurescence polarization immunoassay(FPIA) among the 26 months at our hospital, was analyzed with DBCMS program. **RESULTS:**2026 samples were measured, of

* 深圳市卫生科技计划项目(200006017)

which 63.8 % was within the effective blood concentration range ,24.2 % was under the effective blood concentration range ,and 12.1 % was above the effective blood concentration range .The proportion of normal value in each age group(0 ~ 14a ,14 ~ 40a ,40 ~ 65a ,65 ~ 100a) was separately of 49.6 % ,71.8 % ,60.0 % ,52.0 % .The times of normal value had significant difference by X^2 -test($P < 0.05$) .**CONCLUSION:** BDCMS program was a very practical tool to carry out blood drug concentration monitoring .It was very useful to monitor blood drug concentration especially for children ,old people and kidney transplant patient who had been operated in three months .

KEY WORDS blood drug concentration ,fluorescence polarization immunoassay ,program ,retrospective analysis ,therapeutic drug monitoring

治疗药物监测(TDM, Therapeutic Drug Monitoring) 是通过血药浓度监测(blood concentration monitoring BDCMS) ,制定合理的给药方案 ,从而提高药物疗效 ,避免或减少毒性 ,以期达到最佳临床治疗效果^[1] .随时对 BDCMS 所得的数据进行数据分析 ,可为合理化用药提供可靠的依据 .目前 ,可自动进行多功能数据分析统计的血药浓度监测软件国内未见报道 .我们开发了 BDCMS 程序 ,并用它对血药浓度信息进行数据统计分析 .

1 材 料

1.1 仪器

486 兼容机 ,内存 8 M, CPU 100 MHZ. 美国 Abbott 公司 TDx 快速血药浓度测定仪 . LD5-2A 型医用离心机(北京医用仪器厂) . XY-90 旋涡混匀器(上海医科大学仪器厂) . 高速离心机(德国 Beckman 公司) .

1.2 试剂

地高辛 ,阿米卡星 ,苯巴比妥 ,茶碱 ,卡马西平 ,丙戊酸钠血清和多抗环孢霉素 A 全血 TDx 试剂盒及其标准品与质控品(美国 Abbott 公司) ,环孢素 A 全血及代谢物 TDx 溶血剂 and 沉淀剂(美国 Abbott 公司) ;地高辛沉淀剂(美国 Abbott 公司) .

2 方法与结果

2.1 程序设计条件

BDCMS 程序用 VISUAL BASIC 5.0 中文版在 WINDOWS95 操作系统上开发 .该系统可以适应的硬件主机为 :IBM PC 及其各种兼容机 ,最低配置 : Intel486-66 Mhz , RAM8 MB , HDD200 MB ,3.5 # 软盘驱动器 .软件环境 :按照硬件环境选择适宜操作系统 ,该应用软件可以正常运行的操作系统为 : Windows 95 中文版(Pwin95) 及以上版本 .

2.2 样品采集

样品来源于我院 1997 年 1 月至 1999 年 2 月门诊和各住院病区人病人 2026 例 .年龄(43 ± 21) 岁 ,男 875 例 ,女 1151 例 ,其中 478 例环孢素 A 全血样品来自肾移植患者 ,采血时间均为下次用药前 1h(阿米卡星峰值在肌注后 1h) .

2.3 血药浓度测定方法

茶碱 ,阿米卡星 ,苯巴比妥 ,卡马西平 ,丙戊酸钠的样品经 3 min 离心(3000r/ min) 后取血清 60μl 于样品盘中 ,置 TDx 仪中 ,用相应的试剂盒测定 .地高辛取血清 180μl ,加 180μl 沉淀剂于旋窝混匀器上振动 10s ,经 5 min 离心(3000r/ min) 后取上清液测定其浓度 .环孢素 A 取全血 50μl ,加等量的溶血剂 300μl 沉淀剂于旋窝混匀器上振动 10s ,5 min 离心(3000 r/ min) 后取上清液测定其浓度 .

2.4 标准曲线的绘制及方法精密度实验

分别取相应试剂血清或全血对照品用标准曲线盘按 2.3 项制作以上 7 种标准曲线 .再用相应的质控品 ,测定方法的精密度和相对回收率 .结果 :日间($n = 5$) ,日内($n = 5$) 测定结果的相对标准差均小于 6.74 % ,方法回收率均大于 95.37 % .

2.5 程序功能

BDCMS 程序设计采用了目前国内外最新的面向对象系统设计方法 ,功能齐备 ,界面清晰 ,操作简便 .在 WINDOWS95 桌面上用鼠标双击 BDCMS 程序图标后 ,荧屏上就出现 5 个主要功能按钮 :输入新数据 ,自动添加患者档案 ,自动赋参考值及打印报告 ,多功能查询 ,多功能数据分析 .

2.5.1 输入新数据 为提高录入速度 BDCMS 程序在文字输入时采用下拉式检索表自动输入数据 ,如输入检验项目内容时只需用鼠标单击 ▼ 按钮 ,荧屏上会自动出现多项检验项目 ,此时只需用鼠标单击所选项目即可将所选内容自动填入 .送检及完成日期由程序按当天时间自动录入 .所需录入内容见表 1 .检验项目可根据用户需要自行添加 .

表 1 新数据输入表

姓名	性别	年龄(岁)	送检单位	住院号	体重(Kg)
用药起始日	用药剂量	剂量单位	肌酐(nmol/ml)	联合用药	临床诊断
送检日期时间	送检物	检验项目	检验结果	完成日期	报告者
▼					
环孢素 A 地高辛 茶碱 阿米卡星 卡马西平 丙戊酸钠 苯巴比妥					

2.5.2 自动添加患者档案 通过该功能可将已监测过血药浓度的患者历史数据自动录入新数据库中 .当双击该按钮时 ,则出现 :按姓名 ,按住院号 ,按日期 ,返回主菜单四个选项 .如双击按姓名 ,电脑则提示 :请输入患者姓名 ,待输入姓名后患者档案便自动调入新数据库中 ,此时只需输入检验结果或更改少许与原记录有变化的内容 ,该新记录就输入完毕 .在此项功能中 ,患者的年龄和用药时间是由程序按时间自动变化 .

2.5.3 自动赋参考值及打印报告 在主菜单中双击该功能按钮后 ,程序便根据检验项目和用药起始日期将有效血药浓度参考值^[2-4]及收费金额自动录入到新数据库中并显示出所需打印报告的格式 .

2.5.4 多功能查询 可按患者姓名 ,住院号 ,检验日期 ,送检单位 ,检验项目 ,临床诊断查询出相应的历史记录 ,并提示哪些记录不在有效血药浓度范围内 .

2.5.5 多功能数据分析 当进行有效血药浓度范围情况统计时,如按程序提示输入 97-1-1 至 99-3-1 日期范围后,程序提示请选择报告方式:1.按次数,2.按百分数,如选 1 则出现各项正常结果统计三维图,见图 1。如选 2 则出现正常范围检验结果比例图,见图 2。当进行超出治疗范围情况统计时,如按程序提示输入 1997 - 1999 时间范围,就显示各种检验项目的超出治疗范围情况统计数据比较图,见图 3。当进行各病区治疗范围情况统计时,程序则自动显示不同病区所监测血药浓度正常范围的百分比例图。当进行各年龄组正常血药浓度比较时,如按提示输入时间范围:1997 - 1999,就显示出各年龄组正常值比例分布图,见图 4。当进行各检验项目的结果统计,程序则提示:按所有检验项目请选 ①,按单项检验项目请选 ②,如选 ①,则显示所有项目的结果统计值,见表 2;如选 ②,如按提示输入:环孢素 A,程序就自动统计出服用环孢素 A 不同用药时间结果统计值,并自动进行方差分析,见表 3。

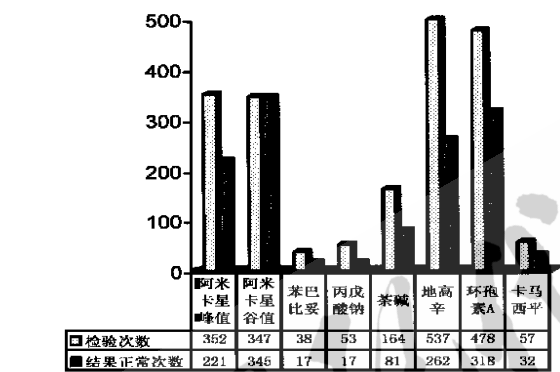


图 1 结果在正常范围统计图

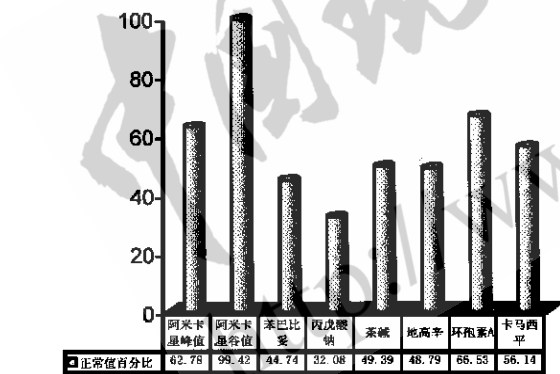


图 2 正常范围检验结果百分比例图

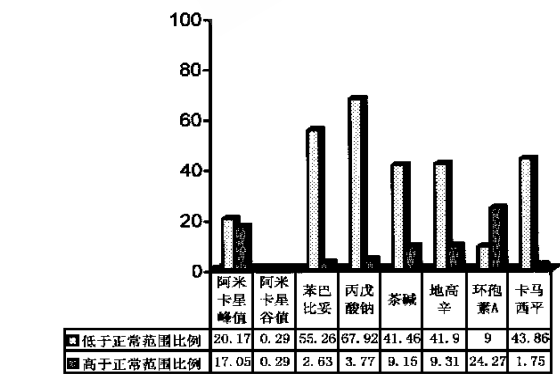


图 3 超出治疗范围情况百分比例图 / $P < 0.05$

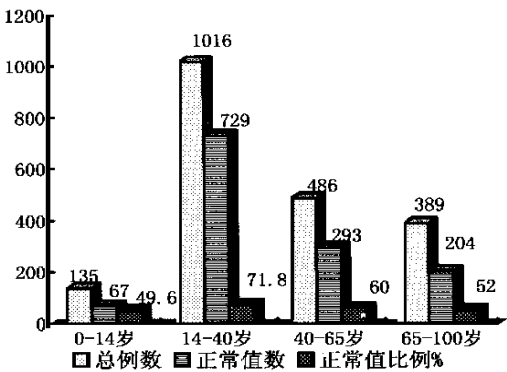


图 4 各年龄组正常值比例分布图 / $P < 0.05$

表 2 各检验项目结果统计值

检验项目	例数	平均值	±标准差	相对标准差 / %	最大值
阿米卡星峰值/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	352	24.90	± 6.68	26.90	52.30
阿米卡星谷值/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	347	0.43	± 1.45	338.17	20.73
苯巴比妥/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	38	13.68	± 8.21	60.04	39.22
丙戊酸钠/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	53	38.24	± 21.84	57.12	84.3
茶碱/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	164	9.59	± 7.22	75.27	54
地高辛/ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	537	1.09	± 0.78	70.67	5
环孢素 A/ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	478	439.5	± 269.4	61.30	2058.63
卡马西平/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	57	4.21	± 2.14	50.97	8.53

表 3 环孢素 A 不同用药时间结果统计值/ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$

用药时间 / 月	例数	平均值	±标准差	相对标准差 / %	最大值
0 ~ 3	167	569.21	± 389.19	68.37	2058.63
3 ~ 6	72	473.76	± 184.35	38.91	913.20
6 ~ 12	91	356.92	± 158.31	44.36	900
12 ~ 24	148	327.23	± 190.95	58.35	1089.61

注: * 经方差分析各组间 P 均 < 0.01

3 讨论

3.1 从数据分析结果图 1、2 和 3 可见,2026 次血药浓度监测中,在有效血药浓度范围内的例数占总数的 63.8%,低于有效血药浓度占 24.2%;高于有效血药浓度占 12.1%。该 8 项检验项目正常范围百分比平均数仅为 57%,特别是抗癫痫药物的正常范围值所占比例最低(其中丙戊酸钠为 32.08%)、低于正常范围的均数为 35%、高于正常值均数为 8%。这说明近半数的患者血药浓度(按检验项目)都不在有效范围内,而且大多数都低于有效治疗范围($P < 0.05$),因此开展 TDM,在血药浓度监测下制定合理的用药方案非常必要。

3.2 从图 4 可知,各年龄组经程序自动进行多样本的计数统计学分析,各组正常值例数有显著性差异($P < 0.05$)。其中 0~14 岁年龄段的正常值比例最低,65~100 岁年龄段次之。这是由于小儿和老年人对药物的反应与成人不同,小儿的肝肾功能、中枢神经系统、内分泌系统尚未发育完善;老年人的生理功能和代偿适应能力都逐渐衰退^[5]。故加强对小

儿和老人的血药浓度监测更为重要。

3.3 BDCMS 程序,根据每位患者的用药起始日期,能自动计算任何时期的实际用药时间,尤其能自动确定长期服用环孢素 A 的患者于不同时期的参考值。这样,对监测环孢素 A 有特别的意义,因为移植手术患者环孢素 A 的血药浓度参考值是随用药时间的不同而变化的。

3.4 环孢素 A 不同用药时间结果统计值(表 3),经各组均数间的两两比较的方差分析,各组之间均有极显著性差异($P < 0.01$)。从该表可见用药 0~3 个月期间的环孢素血药浓度的相对标准差较大,这说明在此期间的肾移植患者环孢素血药浓度波动较大。因在 3 月内患者的血清肌酐变化较大、因用药剂量大肝功能容易受损害,故应加强此期间的血药浓度监测。

参考文献

- 1 高清芳,冯克玉,张晓友主编.现代临床药学.北京:人民军医出版社,1997: 63.
- 2 Carol K, Jane H, Donna M. Pediatric dosage handbook. America: lexi-compinc, 1992: 517.
- 3 徐向前.环孢素 A 的研究进展及其在肾移植中的应用.药物与临床,1993,8(4): 22.
- 4 杨藻宸,江明性主编.医用药理学.第 3 版.北京:人民卫生出版社,1994: 1185.
- 5 陈新谦.影响药物作用的因素.见:新编药理学(主编:陈新谦,金有豫).第 14 版.北京:人民卫生出版社,1997: 13.

收稿日期:1999 - 05 - 21