Myanmar [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23740en.
[21] Department of Health Government of Punjab. Essential medicines list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23740en.
[22] Ministry of Health. Kenya essential medicines list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://www.health.go.ke/wp-content/uploads/2020/07/Kenya-Essential-Medicines-List-2019.pdf.
[23] Committee for Selection of Medicines, Products and Medical Equipment. Timor Leste essential medicines list [EB/OL]. [2022-05-06]. https://digicollections.net/medicinedocs/#d/s23297en.
[24] Government of Nepal, Ministry of Health and Population, Department of Drug Administration. National list of essential medicines Nepal [EB/OL]. [2022-05-06]. http://www.dda.gov.np/content/essential-drug-list.
[25] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学[M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
[26] 张静. 酮替芬治疗儿童咳嗽变异性哮喘的效果观察[J]. 北方药学, 2020, 17(1): 81-82.
[27] 徐晓涵. 澳大利亚禁止 2 岁以下儿童使用第一代口服镇静抗组胺药[J]. 中国食品药品监管, 2018(5): 71-72.
[28] 苏霞. 盐酸左西替利嗪分散片治疗急性荨麻疹患者的短期疗效探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A2): 155-157.
[29] ETWEL F, DJOKANOVIC N, MORETTI M E, et al. The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis [J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 34(5): 392-399.
[30] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会环境与职业性皮肤病学组. 抗组胺药在皮肤科应用专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(6): 393-396.
[31] 贡雪芃, 杨红斌, 杜光. 2009-2011 年武汉地区 24 家医院抗组胺药物应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(3): 235-238.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2022-06-24　修回日期:2022-08-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.004

· 论著 ·

西罗莫司血药浓度监测方法的建立及在血管瘤患儿的应用

林志燕,黄晓会,杨萍 (上海交通大学医学院附属新华医院,上海　200092)

[摘要]**目的**:建立测定人全血中西罗莫司浓度的超高压液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)方法。**方法**:色谱柱为 Agilent SB-C_{18}(2.1 mm×50 mm,1.8 μm),流动相为水(A)-乙腈(0.1%甲酸,B),流速 0.3 mL/min,梯度洗脱。依维莫司为内标,电喷雾离子源,多反应离子监测模式,正离子模式检测。西罗莫司和依维莫司离子对 m/z 分别为 936.5/409.5、980.6/389.3。同时采用该方法对我院血管瘤患儿西罗莫司血药浓度进行监测。**结果**:西罗莫司在 0.625~40.000 ng/mL 浓度范围内与相对峰面积线性关系良好(r=0.999 7),日内、日间 RSD 均<10%,提取回收率 91.95%~118.50%,基质效应 81.67%~107.84%。**结论**:本方法灵敏、准确、快速,能满足临床常规监测西罗莫司血药浓度的需求。

[关键词]西罗莫司;超高压液相色谱-串联质谱;血管瘤;儿童;治疗药物监测
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)11-0014-05

Establishment of Sirolimus Blood Concentration Monitoring Method and Its Application in Children with Hemangioma

Lin Zhiyan, Huang Xiaohui, Yang Ping (*Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200092, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To establish the ultra high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for determination of sirolimus in human whole blood. **Methods**: The analysis was carried out on the Agilent SB-C_{18}(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm) column with gradient elution. The mobile phase was water (A)-acetonitrile (0.1% formic acid, B) at a flow rate of 0.3 mL/min. Everolimus was used as internal standard. The determination was performed on a triple quadrupole tandem mass spectrometer by multiple reactions monitoring mode via electrospray ionization source. The quantitative ion transition m/z of sirolimus and everolimus were 936.5/409.5 and 980.6/389.3. Meanwhile, the blood concentration of sirolimus in children with hemangioma was monitored by this method. **Results**: Sirolimus showed good linearity (r = 0.999, 7) in relative peak area over the concentration range of 0.625 to 40.000 ng/mL with intra-day and inter-day RSD less than 10%, extraction recoveries from 91.95% to 118.50% and matrix effects from 81.67% to 107.84%. **Conclusion**: The method is sensitive, accurate and rapid for monitoring of whole blood concentration of sirolimus, which can meet the needs of routine clinical monitoring of sirolimus blood concentration.

[**Keywords**]sirolimus; ultra high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry; hemangioma; children; therapeutic drug monitoring

作者简介:林志燕(1982.05-),女(壮族),硕士,主管药师,主要从事治疗药物浓度监测工作,E-mail: linzhiyan@xinhuamed.com.cn。

西罗莫司是一种大环内酯类免疫抑制剂,作为雷帕霉素靶蛋白(mTOR)阻滞剂,具有免疫抑制和一定的抗肿瘤效果,研究发现西罗莫司对多种脉管畸形有一定治疗作用[1-4]。血管瘤是婴儿期常见的血管内皮系统良性肿瘤,以血管内皮细胞异常增殖、大量血管增生为主要病理特征。血管内皮瘤指血管内皮来源的增殖性的良性、交界性或恶性肿瘤,包括卡波西样血管内皮瘤(Kaposi form hemangioendothelioma, KHE)、丛状血管瘤(tufted angiom, TA)、梭形细胞血管内皮瘤(spindle cell hemangioendothelioma, SCH)和其他少见血管内皮瘤(上皮样血管内皮瘤、混合性血管内皮瘤、网状血管内皮瘤、多形性血管内皮瘤、血管内乳头状血管内皮瘤、良性淋巴管内皮瘤)。血管内皮瘤发病率低,无明显年龄和性别差异,外观表现为皮肤黏膜缓慢生长的单发或多发结节或斑块,大多数无特征性的临床表现。KHE 和 TA 可引起卡梅现象(Kasabach-Merritt phenomenon, KMP),也称卡梅综合征,这是在脉管性疾病基础上伴发血小板减少、微血管溶血性贫血和消耗性凝血功能障碍的一类临床表现,其病情凶险,预后不佳。目前西罗莫司作为二线治疗药物,具有较好的前景,未来有望成为缓解 KMP 及控制 KHE 或 TA 的一线治疗药物。西罗莫司可通过阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路抑制多种细胞因子,具有抗血管增殖及促进细胞凋亡自噬等作用。近年来西罗莫司治疗婴幼儿 KHE、TA 等复杂脉管肿瘤的效果引起广泛重视,对于 KHE 合并 KMP 的危重患儿,在多种治疗手段无效的情况下,每天给予患儿口服西罗莫司 0.1 mg/kg。考虑婴幼儿对西罗莫司的耐受程度,平均药物起效时间在 1 个月内,3 个月为 1 个疗程,用药期间主要观察患儿瘤体变化、血小板计数、肝肾功能和不良反应。监测西罗莫司的药物浓度频次为前 12 周每周 1 次,之后每月 1 次,维持血药浓度在 8~15 ng/mL,病灶稳定并随用药时间延长而逐渐消退[5-8]。

西罗莫司在儿童体内的药动学行为存在极大的个体差异,引起个体差异的因素包括转运体和代谢酶基因多态性等遗传因素和年龄、身高、体质量、体表面积、合并用药、肝功能、食物等非遗传因素[4]。患儿的生理发育成熟度是西罗莫司药动学个体差异的重要原因,西罗莫司主要经 CYP3A 酶氧化代谢,随着人体的生长发育,该酶的催化活性和表达量会发生显著变化。药物相互作用也是影响西罗莫司药动学过程的重要因素,联合使用抑制 CYP3A4 代谢的药物(如三唑类抗真菌药、红霉素、克拉霉素、钙通道拮抗剂等),能够增加西罗莫司血药浓度,CYP3A4 诱导剂(如利福平、卡马西平等)能降低西罗莫司血药浓度。西罗莫司药动学不受肾功能影响,主要在肝脏代谢后经胆汁排泄。此外,由于西罗莫司属于高亲脂性药物,低脂饮食有利于药物吸收。由于西罗莫司药动学在儿童体内的个体差异较大,需密切监测血药浓度,及时调整剂量,保障临床用药安全有效。

1 仪器与试药

Agilent 1290 超高压液相色谱仪,Agilent 6460 三重四级杆质谱仪,配有电喷雾离子源(ESI)、B05.00 Masshunter 色谱工作站。

西罗莫司对照品(Dr. Ehrenstorfer GmbH 公司,批号 CA16970700,纯度 95.0%);依维莫司对照品(European Pharmacopoeia Reference Standard 公司,批号 Y0002048,);乙腈、甲醇、甲酸、醋酸铵为质谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

2.1.1 色谱条件 Agilent SB-C_{18} 色谱柱(2.1 mm×50 mm, 1.8 μm),柱温 40 ℃,流动相为水(A)-乙腈(含 0.1%甲酸)(B),梯度洗脱:0~2 min,95%A→20%;2~4 min,20%A→5%A;4~5 min,5%A,流速 0.3 mL/min。进样量 5 μL。

2.1.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),多反应离子监测模式,采用正离子模式检测。干燥气和雾化器均为氮气,干燥气温度 320 ℃,干燥气流量 7 L/min,雾化器压力 45 psi(1 psi=6.895 kPa),鞘气温度 350 ℃,鞘气流量 12 L/min,毛细管电压 4 000 V,喷嘴电压 0 V。西罗莫司和依维莫司离子对 m/z 分别为 936.5/409.5、980.6/389.3,碎裂电压分别为 330 V、340 V;碰撞能量分别为 60 V、64 V。西罗莫司的二级全扫描质谱见图 1。

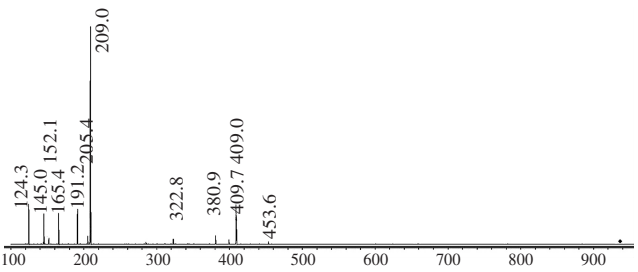


图 1 西罗莫司二级全扫描质谱

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液 精密称取西罗莫司对照品适量,用甲醇溶解并制成浓度为 1 mg/mL 的储备液,备用。

2.2.2 内标溶液 精密称取依维莫司对照品适量,用甲醇稀释制成 70 ng/mL 的溶液,作为内标工作液备用。

2.3 样品处理

精密吸取 180 μL 全血于 1.5 mL 离心管中,加入 20 μL 依维莫司溶液(内标物,70 ng/mL)和 800 μL 0.2 M 硫酸锌/甲醇=3∶7 的沉淀剂,涡旋混匀 5 min,13 000 r/min 离心 10 min,取上清经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后进样检测。

2.4 专属性考察

分别按照样本处理方法处理空白全血、加入西罗莫司对照品的全血和患者全血,进样分析。西罗莫司和依维莫司的保留时间分别为 3.266 min 和 3.285 min。空白全血内源性杂质不干扰西罗莫司和依维莫司的测定。本实验采用的是超高压液相色谱-串联质谱(UHPLC-MS/MS)法对西罗莫司血药浓度进行测定,虽然西罗莫司和内标依维莫司几乎在同一时间出峰,但是质谱检测器是通过质荷比进行分析检测,无需色谱分离。见图 2。

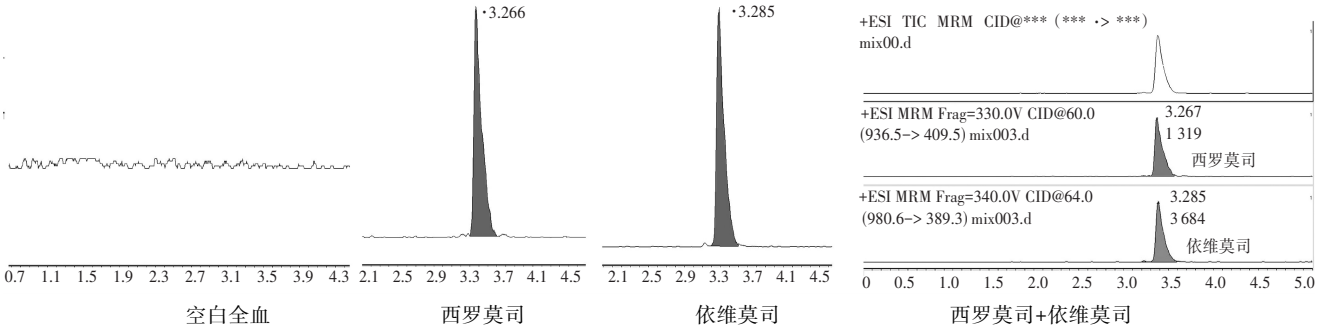


图 2　西罗莫司色谱图

2.5　线性关系考察

配制浓度分别为 0.625、1.250、2.500、5.000、10.000、20.000、40.000 ng/mL 的全血样品，按照样本处理方法操作，进样分析，以西罗莫司和依维莫司相对峰面积的比值（Y）为纵坐标，西罗莫司浓度（X）为横坐标，进行线性回归，回归方程：$Y=0.039\ 1X+0.025\ 7$（$r=0.999\ 7$）。线性范围为 0.625～40.000 ng/mL，定量下限为 0.625 ng/mL。

2.6　精密度和回收率实验

分别配制低、中、高三个不同浓度的西罗莫司加标样品（2.00、9.00、30.00 ng/mL），按照样本处理方法操作，每个浓度 5 份样品，进样检测，以西罗莫司实测浓度与理论加入浓度的比值计算方法回收率。以同日内测得的西罗莫司浓度计算日内精密度，连续测定 3 d，计算日间精密度。见表 1。

表 1　回收率和精密度实验结果（$n=5$）

样品浓度	回收率/%	精密度/%	
		日内 RSD	日间 RSD
2.00 ng/mL	85.92±4.88	5.68	9.50
9.00 ng/mL	112.90±4.75	4.21	6.10
30.00 ng/mL	103.87±6.95	6.69	9.53

2.7　提取回收率与基质效应

比较低、中、高三个浓度西罗莫司全血样品与空白全血样品预处理后添加西罗莫司样品的响应值，考察西罗莫司的提取回收率。比较空白全血预处理后添加西罗莫司样品与不含基质的纯西罗莫司溶液样品的响应值，考察方法的基质效应。见表 2。

表 2　提取回收率与基质效应（$n=5$）

样品浓度	提取回收率/%	RSD/%	基质效应/%	RSD/%
2.00 ng/mL	102.53±9.69	9.45	95.49±8.77	9.18
9.00 ng/mL	101.58±9.78	9.63	99.33±7.90	7.95
30.00 ng/mL	101.85±4.38	4.30	94.63±9.44	9.98

2.8　稳定性考察

处理后的质控样品在室温放置 12 h，自动进样器（4 ℃）放置 48 h，RSD 均<10%。

2.9　临床检测

收集 2019 年 7 月至 2020 年 6 月我院血管瘤患儿 15 例，患儿均接受西罗莫司治疗，服用西罗莫司片剂，给药剂量为每次 0.8 mg/m^2，每日 2 次，间隔 12 h，由于低脂饮食有利于西罗莫司最大吸收，因此一般建议患儿在空腹或餐前 1 h 或餐后 2～3 h 服药。每日最大剂量不超过 0.1 mg/kg。治疗期间进行西罗莫司血药浓度监测 55 例次，年龄 1～15 岁，其中男 13 例，女 2 例。患儿晨起服药前抽取静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝管中，当日测定全血药物浓度。各个年龄段患儿西罗莫司血药浓度个体差异较大，见表 3。

表 3　各年龄组患儿西罗莫司药物浓度测定结果

年龄/岁	例次	血药浓度/（ng/mL）	8～15 ng/mL/例（%）	<8 ng/mL/例（%）	>15 ng/mL/例（%）
1～3	15	8.41±4.08	6（40.00）	7（46.67）	2（13.33）
>3～6	15	11.17±7.33	6（40.00）	6（40.00）	3（20.00）
>6～12	22	7.27±2.86	6（27.27）	15（68.18）	1（4.55）
>12～15	3	6.99±3.50	2（66.67）	1（33.33）	0（0.00）
总计	55	8.56±4.86	20（36.36）	29（52.73）	6（10.91）

根据《血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南》（2016 年版）[6]，对于婴幼儿复杂脉管畸形肿瘤，西罗莫司目标血药浓度为 8～15 ng/mL，本研究 55 例次患儿的血药浓度为（8.56±4.86）ng/mL，其中有 20 例次血药浓度是在 8～15 ng/mL 范围内，29 例次血药浓度<8 ng/mL，建议临床结合患儿的临床状态和肝功能情况决定是否需要调整剂量，基于西罗莫司半衰期较长，如调整剂量，需在新剂量下使用 7～14 天，然后再复测稳态谷浓度。

考察服用西罗莫司对血管瘤患儿血常规、肝肾功能和血脂的影响，患儿服用西罗莫司 1～3 个月白细胞（WBC）异常值比例较服用前略有升高，6 个月之后异常值比例下降；红细胞（RBC）、血红蛋白（HGB）、红细胞压积（HCT）异常值比例在服用 6 个月时略有上升，6～12 个月异常值比例下降；血小板（PLT）、肝功能无明显变化；肾功能指标中的尿素氮（BUN）异常值比例在 3 个月略有升高，6～12 个月异常值比例下降；血脂指标中患儿服用西罗莫司 3 个月起低密度脂蛋白（LDL）异常值比例较服用前有不同程度升高，总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白（HDL）异常值比例在 3 个月略有升高，6～12 个月异常值比例下降，甘油三酯（TG）无明显变化。见表 4。

表 4 患儿服用西罗莫司前后血液指标异常比例

实验室指标	服药前/%	服药后/%			
		1 个月	3 个月	6 个月	>6~12 个月
WBC	7.1	14.3	10.0	0.0	0.0
RBC	14.3	0.0	0.0	33.3	0.0
HGB	14.3	10.0	20.0	33.3	0.0
HCT	14.3	28.6	20.0	33.3	0.0
PLT	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ALT	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
AST	35.7	22.2	40.0	33.3	33.3
Cr	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
BUN	0.0	0.0	10.0	0.0	0.0
TC	0.0	0.0	16.7	0.0	0.0
TG	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
HDL	0.0	0.0	16.7	0.0	0.0
LDL	0.0	0.0	33.3	100.0	33.3

注:SRL-西罗莫司,ALT-丙氨酸氨基转移酶,AST-天冬氨酸氨基转移酶,Cr-肌酐

3 讨论

西罗莫司的不良反应主要有 PLT 减少、WBC 减少、高胆固醇血症、高尿酸血症、口腔溃疡感染等[9],其中最常见的是高脂血症,高脂血症与西罗莫司的血药浓度具有相关性[10],因此服用西罗莫司的患儿需要定期监测血药浓度、肝肾功能及血脂水平。若患儿在服药过程中出现轻微不良反应,对症处理后一般能好转,无需调整用药剂量。对于血药浓度>15 ng/mL 的患儿需结合临床状态和肝功能情况适当降低药物剂量,每次调整剂量后需复查血药浓度,使其血药浓度<15 ng/mL,对于高脂血症患者建议调整饮食结构或者给予降脂药物等。及时对西罗莫司引起的不良反应采取有效的预防和治疗措施,确保西罗莫司的临床应用更安全、有效和合理。鉴于本研究的样本量较小,观察时间较短,且大多数为门诊患儿,对于临床数据的收集具有一定的难度,今后将进一步增加样本量和延长观察时间以评估用药时间及血药浓度对患儿血常规、肝肾功能和血脂的影响。

目前对西罗莫司进行血药浓度监测的方法主要有高效液相色谱(HPLC)法、酶联免疫法、微粒子酶联免疫法及 HPLC-MS/MS 法。HPLC 法灵敏度较低、选择性较差、耗时较长。酶联免疫法和微粒子酶联免疫法成本较高、特异性差,西罗莫司在体内主要经肝微粒体细胞色素 P450 酶系统代谢为具有结构相似的无活性代谢产物,酶联免疫法是非特异性的,对西罗莫司及其代谢物产生交叉免疫反应,导致测定结果偏高。HPLC-MS/MS 法测定的是西罗莫司原形药物浓度,能更准确地反映患者体内真实的药物浓度[11-13]。

本研究的目在于对血液中西罗莫司进行快速灵敏的定量分析。在方法开发过程中分别对流动相、流速、蛋白沉淀剂进行了优化。在流动相选择上,分别比较了水-乙腈、水(0.1%甲酸)-乙腈、水-乙腈(0.1%甲酸),结果显示在水-乙腈(0.1%甲酸)作为流动相洗脱时,西罗莫司和依维莫司在保持良好的色谱峰同时响应信号最佳,西罗莫司和依维莫司的保留时间分别为 3.266 min 和 3.285 min,在 5 min 之内实现了西罗莫司的快速测定,满足临床高通量检测需求。在流动相条件下,比较质子化分子离子$[M+H]^+$、加钠分子离子$[M+Na]^+$、加钾分子离子$[M+K]^+$和去质子分子离子$[M-H]^-$的信号强度,西罗莫司和内标依维莫司的加钠峰均能产生最强相应。选择 1 个合适的内标将能减少因为样品提取、HPLC 进样和离子化的多样性造成的差异,提高方法的准确度和稳定性。最好的内标是同位素内标,但是同位素内标费用昂贵且较难获得,依维莫司和西罗莫司都是大环内酯类,结构相似,色谱和质谱行为相近,故本研究选择依维莫司为内标。虽然西罗莫司和依维莫司几乎在同一时间出峰,但是质谱检测器是通过质荷比进行分析检测,无需色谱分离。

西罗莫司脂溶性好,吸收速度快,半衰期长,生物利用度低,剂量与血药浓度呈线性关系。西罗莫司与红细胞的结合率高达 95%,所以测定血药浓度需要用全血。测定全血干扰物质较多,需充分沉淀蛋白使西罗莫司成游离状态,便于提取完全[8],文献报道较多采用固相萃取对全血样品进行前处理,针对固相萃取操作繁琐费时、重现性差及成本较高等不足,本研究采用 0.2 M 硫酸锌/甲醇 3∶7 作为沉淀剂处理全血样本,超高压液相色谱分离,去除了全血中内源性物质的干扰,操作简便,药物损失少,相比较固相萃取法有较大优势。另外与 HPLC 比较分离,UHPLC 能大大提高分离效能、缩短分析时间、改善峰形、提高检测灵敏度。

本研究建立的 UHPLC-MS/MS 法测定全血中西罗莫司的血药浓度,结合了超高压液相色谱的高分离效能和串联质谱的高灵敏度、高选择性等优点,实现了西罗莫司快速、简便、高通量的分析检测,能满足临床常规监测需求。

参考文献:

[1] LACHNER H, KARASTANEVA A, SCHWINGER W, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complication vascular anomalies [J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(12): 1579-1584.

[2] 孔亮亮, 韩涛, 高庆文, 等. 口服西罗莫司治疗难治性脉管性疾病的有效性与安全性[J]. 中华整形外科杂志, 2020, 36(5): 487-493.

[3] 应涵汝, 杨希, 马刚, 等. 雷帕霉素在卡波西样血管内皮瘤及丛状血管瘤治疗中的应用[J]. 组织工程与重建外科, 2016, 12(4): 232-235.

[4] 任松林, 齐鸿燕. 儿童卡-梅现象 39 例回顾性分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(10): 757-761.

[5] 谭小芸, 张靖, 周少逸, 等. 激素抵抗性婴幼儿 Kasabach-Merritt 综合征治疗中雷帕霉素的临床应用价值探讨[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(1): 20-24.

[6] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016 版)[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, 12(2): 63-93.

[7] 杨文, 成琦, 韩崑, 等. 口服西罗莫司治疗儿童微囊型淋巴管畸形的疗效[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2018, 14(6):

335-337.
[8] 汪洋, 叶琦, 李思婵, 等. 西罗莫司治疗儿童结节性硬化中的个体化给药研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(12): 46-51.
[9] 杨家健, 周德凯. 西罗莫司治疗婴幼儿卡梅现象的研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 55-58.
[10] 张戈, 王晓杰, 沈中阳. 276 例次肝移植患者西罗莫司血药浓度监测及临床应用分析[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(24): 2041-2044.
[11] OELLERICH M, ARMSTRONG V W. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: recent developments [J]. Ther Drug Monit, 2006, 28(6): 720-725.
[12] 岳秀娟, 王咏梅. HPLC-MS/MS 法测定全血中西罗莫司的药物浓度[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(4): 206-208.
[13] 张营, 曾晓晖, 石磊, 等. LC-MS/MS 法测定全血中西罗莫司的药物浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(4): 292-294.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2020-08-10 修回日期:2020-12-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.005

· 论著 ·

对乙酰氨基酚儿童用药认知情况调查研究

路晶慧[1],解鑫赫[2],刘润红[1],张云霞[3],黄亚云[3],赵瑞玲[3](1.山西医科大学,太原 030001;2.太原钢铁集团有限公司总医院,太原 030003;3.山西省儿童医院,太原 030013)

[摘要]**目的**:了解对乙酰氨基酚(APAP)使用过程中儿童监护人用药认知情况并分析影响因素,促进儿童合理用药。**方法**:采用电子问卷进行调研。**结果**:含 APAP 药品识别调研显示,24.49%的监护人不知道列举的 6 种药品中是否含有 APAP,且没有监护人识别出全部含 APAP 的药品。APAP 用法用量调研显示,37.24%的监护人没有正确选择出 APAP 服药最短间隔为 4 h,48.47%的监护人对 24 h 内 APAP 最多服药 4 次的回答不正确。APAP 临床使用相关说法判断显示,32.65%的监护人误认为不需要担心 APAP 的用药安全,42.35%的监护人误认为中成药里面不会出现 APAP。监护人正确认知得分影响因素分析显示,城镇地区监护人得分高于农村地区($P<0.05$),医务工作者得分高于其他职业者($P<0.01$)。**结论**:医务人员需发挥专业优势,对监护人进行用药指导,规范用药行为,减少药物不良反应的发生。

[关键词]儿童;对乙酰氨基酚;风险认知
[中图分类号]R95 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)11-0018-04

Investigation on Cognition of Acetaminophen in Children

Lu Jinghui[1], Xie Xinhe[2], Liu Runhong[1], Zhang Yunxia[3], Huang Yayun[3], Zhao Ruiling[3](1. *Shanxi Medical University*, *Taiyuan* 030001, *China*; 2. *General Hospital of Taiyuan Iron and Steel Group*, *Taiyuan* 030003, *China*; 3. *Shanxi Children's Hospital*, *Taiyuan* 030013, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the medication cognition of children's guardians during the application of acetaminophen (APAP) and analyze the influencing factors, so as to promote rational drug application in children. **Methods**: Electronic questionnaire was used for investigation. **Results**: The identification of drugs containing APAP showed that 24.49% of the guardians did not know whether there was APAP in the 6 listed drugs, and no guardians recognized all the drugs containing APAP. The results of APAP usage and dosage survey showed that 37.24% of the guardians did not correctly select the minimum interval of 4 h in APAP administration, and 48.47% of the guardians responded incorrectly to the maximum of 4 times for APAP administration in 24 h. According to the judgment of related statements on the clinical application of APAP, 32.65% of the guardians thought that there was no need to worry about the medication safety of APAP, and 42.35% of the guardians thought that APAP would not appear in Chinese patent medicine. The analysis of influencing factors of guardian score showed that the score in urban area was higher than that in rural area ($P<0.05$), the score of medical staff was higher than that of other occupation ($P<0.01$). **Conclusion**: Medical staff should give full play to their professional advantages, guide the guardians to use drugs, standardize the drug use behaviors, and reduce the occurrence of adverse drug reactions.
[**Keywords**]children; acetaminophen; risk perception

对乙酰氨基酚(acetaminophen,APAP)属于非甾体抗炎药,世界卫生组织(WHO)、英国、意大利及中国等发布的诊疗指南均推荐为儿童退热一线用药。近年来,国内外许多研究证实过量服用 APAP 会导致严重的肝损伤甚至

作者简介:路晶慧(1996.10-),女,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail: 1617731651@qq.com。
通讯作者:赵瑞玲(1967.05-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药理学研究与医院药事管理工作,E-mail: ruiling.zhao@163.com。