

丙泊酚的体内药物浓度分析方法研究进展^Δ

李锐莉*, 吴寅, 赵超, 贾娜, 李玉文, 王超, 曹珊珊, 王璐, 文爱东[#](第四军医大学西京医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4596-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.32

摘要 目的:为准确测定丙泊酚的体内药物浓度提供参考。方法:查阅文献,对常用的几种丙泊酚的体内药物浓度分析方法进行归纳和总结。结果与结论:丙泊酚的体内药物浓度分析常用方法包括高效液相色谱法、液相色谱-质谱联用法和气相色谱-质谱联用法,每种方法都各有其利弊,且其线性范围均能满足临床需要。不同的药物浓度分析方法具有不同的灵敏度和特点,其中高效液相色谱法相对比较常用。新的更精密的分析方法还有待进一步探索。

关键词 丙泊酚;体内药物浓度;分析方法;进展

丙泊酚是广泛应用于麻醉诱导和维持的静脉麻醉药,其应用于临床已有20多年,由于诱导迅速、体内代谢快、维持时间短、麻醉过程平稳易于控制、停药后苏醒快、临床性能良好等特点^[1],广泛用于多种手术的麻醉和重症加强护理病房(ICU)镇静。丙泊酚的主要不良反应有注射痛、肌阵挛、呼吸暂停、动脉血压下降等,偶尔还可引起注射部位血栓性静脉炎。丙泊酚由于具有脂溶性高、分布体积大、组织再分布速度快等特点,在体内能够快速发挥作用。但是,丙泊酚的定量仍然面临着一些特殊的挑战,如体内药物浓度低、在空气中易被氧化等。目前,常用的分析丙泊酚体内药物浓度的方法有高效液相色谱(HPLC)法、液相色谱-质谱联用(LC-MS)法和气相色谱-质谱联用(GC-MS)法等。本文拟对丙泊酚体内药物浓度分析的必要性及主要方法作一综述。

1 丙泊酚体内药物浓度分析的必要性

药物进入体内后,其作用强度与体液中的药物浓度相关,血液、尿液是常用的体内分析样品。丙泊酚进入人体后,其药动学受性别、体质量、年龄、人种和伴发疾病等多个因素的影响。性别对丙泊酚的药物代谢的影响主要跟生理参数如心输

出量和脂肪含量有关,一般女性的脂肪含量比男性要高,女性的外周室表观分布容积要比男性大。徐晓莹等^[2]研究发现,丙泊酚的清除率与去脂体质量呈正相关,但与年龄呈负相关。侯芝绮等^[3]研究发现,60岁以上的老年人中央室清除率随年龄增加呈线性减少,中央室容积随之减少,这可能与老年人的心脏、肝、肾功能自然衰退有关。Ortolani O等^[4]研究发现,白种人、中国人、马来西亚人和印度人使用丙泊酚后,手术期间的刺激反应和手术后的苏醒时间有差异,这可能是由于不同的人种间代谢酶的等位基因不同造成丙泊酚的药动学过程不同。丙泊酚的代谢主要在肝脏进行,90%以上的丙泊酚在肝脏代谢为水溶性的4-羟基丙泊酚,再在其他组织中通过葡萄糖苷酸和硫酸盐的共轭作用,生成无活性的最终代谢产物1'-葡萄糖醛酸或硫酸盐的丙泊酚经肾脏排泄。在尿内以原型排出部分不足1%,随粪便排泄部分仅2%。王同春等^[5]的研究表明,肺组织含有与丙泊酚羟基化相关的细胞色素P₄₅₀酶以及葡萄糖醛酸化相关的尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶,因此肺也参与丙泊酚的代谢,可使丙泊酚转化成2,6-二异丙基-1,4-对苯二酚。因此,肝、肾疾病患者或肺部疾病患者都存在丙泊酚的代

器,且用黑色材料遮光。与其他样品前处理方法相比,本试验所采用的中空纤维离心超滤法更简便、省时,有效地减少了绿原酸暴露在光照下的时间,使绿原酸的测定结果更为准确。

综上所述,该方法操作简便、结果准确、经济、环保,有利于更加客观、全面地评价及控制茵栀黄口服液的质量。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:871.
- [2] 高希章,李冠忠,申效国.茵栀黄口服液的工艺研究[J].山东医药工业,1996,15(3):1.

Δ 基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(No.2011ZXJ09302)

* 硕士研究生。研究方向:药物色谱分析。电话:029-84775475-8211。E-mail:lwrcll@163.com

通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:新药研发、临床药理及合理用药。电话:029-84773636。E-mail:adwen-2004@hotmail.com

- [3] 韩伟,刘志平,马婧,等.金银花中绿原酸的超滤纯化[J].南京工业大学学报:自然科学版,2009,31(4):17.
- [4] 李翔,刘皈阳,马建丽,等.HPLC测定苍苓止泻口服液中绿原酸含量[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(2):121.
- [5] 史宏妍,潘成学.HPLC法同时测定小儿热速清颗粒中绿原酸和黄芩苷的含量[J].中国药房,2012,23(16):1531.
- [6] 李延雪,杨立志,苏玉娟.高效液相色谱法测定复方苓兰口服液中绿原酸含量[J].中国药业,2013,22(4):34.
- [7] 唐慧慧,蔡清宇.高效液相色谱法测定柴银口服液中绿原酸含量[J].解放军药学报,2011,27(5):442
- [8] 孙婷,孙玉刚,李璐沫,等.羟丙甲纤维素滴眼液中苯扎溴铵的中空纤维分离-HPLC测定[J].中国医药工业杂志,2009,40(9):705.
- [9] 李新民,孙玉江,陈璟.中空纤维超滤膜装置模糊控制的研究[J].纺织学报,1997,18(4):216.

(收稿日期:2013-03-21 修回日期:2013-10-31)

谢障碍。于布为等^[6]研究发现,异丙酚乳剂长期使用会造成血脂升高,增加肝脏负担,甚至诱发胰腺炎,即所谓异丙酚输注综合征。基于以上原因,测定和监测丙泊酚在体内的浓度,对于临床用药或具有某些脏器损害患者的合理用药有着重要的意义。

2 丙泊酚体内药物浓度分析常用方法

2.1 HPLC法

范莹盈等^[7]采用改良反相(RP)HPLC法测定血清中丙泊酚的浓度。精密量取待测血清样品200 μl,置于1 ml的尖底离心试管中,精密加入10 μg/ml麝香草酚贮备液10 μl,再加入20%高氯酸200 μl。然后在涡旋混合器上混匀1 min,以离心半径为8 cm、16 000 r/min离心5 min,取上清液50 μl进样。结果,丙泊酚保留时间为5.717 min,线性范围为0~10 μg/ml,回收率为97.6%,最低检测限为50 ng/ml。Loryan I等^[8]研究了性别对丙泊酚代谢的影响,血中丙泊酚的浓度用RP-HPLC法来测定。在0.1 ml血清中加入0.1 ml 2 mol/L的三氯乙酸衍生化,以离心半径为8 cm、13 000 r/min离心15 min,取40 μl上清液进样进行检测。结果,丙泊酚的保留时间为5.51 min,线性范围为10~2 000 ng/ml,回收率为93%,最低检测限为10 ng/ml。Yarborough J等^[9]采用HPLC法测定了全血中丙泊酚的浓度,检测器为荧光检测器。在400 μl全血中加入10 μl 100 μg/ml的2,4-二甲基苯酚,再加入1 ml乙腈-甲醇(75:25, V/V)的溶液,低速涡旋10 s混匀,以离心半径为8 cm、3 000 r/min离心15 min。上清液中再加入0.5 ml乙腈-甲醇(75:25, V/V)的溶液,低速混旋10 s,以3 000 r/min离心15 min,合并混悬液,再以离心半径为8 cm、3 000 r/min离心5 min,取上清液20 μl进样。结果,丙泊酚的保留时间为5.7 min,线性范围为0~2 000 ng/ml,回收率为99.94%,最低检测限为2.5 ng/ml。丙泊酚的HPLC法测定文献报道较多,前述文献的相关HPLC分析条件见表1。

表1 丙泊酚的HPLC法分析条件

文献序号	色谱柱	流动相(V/V)	内标	波长,mm
[7]	Diamonsil® C ₁₈ 柱	乙腈:水=90:10	麝香草酚	276
[8]	Spherisorb ODS柱	乙腈:水=60:40	麝香草酚	270
[9]	Waters XBridge C ₁₈ 柱	乙腈:甲醇=75:25	2,4-二甲基苯酚	310

HPLC法在体内分析中的应用已经大大超过其他分析方法,成为体内药物浓度分析中应用较广泛的技术之一,其适用范围广,可在室温下检测;样品预处理简单,分离效率高;流动相选择范围广,仪器自动化程度高,检测器多是针对整个分子的广谱特征进行检测,专一性较高^[10]。但是,HPLC法灵敏度低,对某些体内含量低的药物及代谢产物不能检测。

2.2 液相色谱-质谱联用(LC-MS)法

石俊敏等^[11]采用HPLC-MS/MS法测定人体血浆中丙泊酚的浓度并研究其药动学过程。采用Zorbax Eclipse XDB-C₁₈色谱柱分离,流动相为甲醇和0.1%氨水二元梯度洗脱系统,流速为0.3 ml/min,通过电喷雾离子化电离源(ESI)采用负离子检测。结果,线性范围为0.010~12.000 μg/ml, $r \geq 0.99$,定量限为0.010 μg/ml。日内及日间精密密度不高于15%,准确度的相对误差(RE)在-2.0%~5.0%。Cohen S等^[12]采用LC-MS法检测了人血浆中丙泊酚的药物浓度,采用X-Terra MS C₈色谱柱进行分离,流动相为甲醇-水(75:25, V/V),流速为200 μl/min,通过ESI采用负离子检测。结果,线性范围为10~15 000 ng/ml,

$r \geq 0.99$,定量限为10 ng/ml。Thieme D等^[13]将丙泊酚衍生化后采用LC-MS法检测了丙泊酚的衍生物的浓度,该方法具有较好的精密密度、准确度和可重复性。色谱柱为Agilent Zorbax XDB-C₈柱,采用梯度洗脱的方法将丙泊酚衍生物进行分离,并通过ESI采用负离子检测。结果,线性范围为500~10 000 ng/ml, $r \geq 0.99$,定量限为13 ng/ml。

采用LC-MS法体现了色谱和质谱优势的互补,将色谱对复杂样品的高分离能力,与MS具有的高选择性、高灵敏度及能够提供相对分子质量与结构信息的优点结合起来,在药物分析、食品分析和环境分析等许多领域得到了广泛的应用^[14]。但是,由于该法成本相对较高,并且在同时测定多种物质含量方面受到限制,使其不能广泛的应用到医药工业中。

2.3 GC-MS法

采用GC-MS法测定丙泊酚的体内药物浓度的方法也有报道。Lee SY等^[15]采用GC-MS法测定丙泊酚在尿中的浓度。尿中的丙泊酚及其代谢产物经过衍生化、氮吹干、复溶后进样。气相色谱的程序升温过程为:80 °C, 5min→20 °C/min 升温至300 °C,持续15 min。采用电子轰击式离子源进行检测。结果,线性范围为1~2 000 μg/ml,最低检测限为79 ng/ml, $r = 0.995$ 。Miekisch W等^[16]采用GC-MS法检测了人呼出的气体和血中的丙泊酚的浓度。气相色谱的程序升温过程为:120 °C, 2 min→15 °C/min 升温至300 °C,持续2 min。采用电子轰击式离子源进行检测。结果,线性范围为0~1.45 nmol/L,最低检测限为0.006 nmol/L, $r = 0.995$ 。郑宏等^[17]采用GC-MS法测定丙泊酚的血药浓度。气相色谱的程序升温过程为:55 °C, 1 min→20 °C/min 升温至150 °C,持续3 min。采用电子轰击式离子源进行检测。结果,线性范围为0.25~8 μg/ml,最低检测限为10 ng/ml,相关系数为0.995。

GC-MS法灵敏度高、分离效率高、易用、耐用、成本低、可选择性地分离和检测大量痕量代谢物质和同质异构体等^[18]。该法最主要的缺点为分析物必须是具有挥发性的物质。由于大部分代谢物是不能挥发的,因此繁复的衍生化步骤是必需的。而在样品的预处理、衍生化过程中,极易产生分析结果的多变性,并使样品的色谱图复杂化,其中多重峰、多底物现象最为常见。这些现象直接影响分析结果的重现性,在数据收集集中会导致代谢途径中结构相似的代谢物之间的信号重复,从而影响测定结果^[19]。

3 结语

对丙泊酚体内药物浓度进行分析是丙泊酚个体化给药的基础。判断药物分析方法有效性的标准,首先是方法回收率高,变异系数低,专一性强;其次是分析周期短,成本低。本文综述了各种分析丙泊酚体内药物浓度的方法,其测定的线性范围均能满足临床需要,但HPLC法相对比较常用,该法测定丙泊酚的体内药物浓度较成熟,应用较广^[20]。新的更精密的分析丙泊酚的体内药物浓度的方法,还有待于进一步探索,以满足丙泊酚个体化给药的要求,为临床合理用药提供有力指导。

参考文献

- [1] 赵丽,张勤功,邓丽云,等.全身麻醉患者异丙酚药代动力学和血药浓度检测[J].中国药业,2010,19(3):11.
- [2] 徐晓莹.去脂体重与全麻静脉诱导剂量相关性的研究[D].长春:吉林大学,2011.
- [3] 侯芝绮,张兴安.老年人与青壮年人丙泊酚药动学的Me-

多西他赛不良反应及处理对策研究进展^Δ

郭晨煜*, 孙永旭, 祝伟伟, 陆丛笑*(青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院药学部, 山东烟台 264000)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)48-4598-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.48.33

摘要 目的:为减少多西他赛所致不良反应(ADR)提供参考。方法:通过 ScienceDirect 数据库和万方数据库检索国内、外相关文献,归纳多西他赛的 ADR 及处理对策,并分析其与化疗辅助药物的相互作用。结果:对于血液学毒性可使用粒细胞集落刺激因子进行治疗或预防;对于过敏反应需准备好相关急救药品,并进行密切观察;对于体液滞留可口服糖皮质激素进行预防;对于指甲和皮肤毒性,前者可通过保持指甲及周围皮肤的湿润及穿着舒适的鞋袜或通过冰敷来加以保护,后者可通过及时给予对症处理缓解;对于神经毒性可通过理疗手段缓解或辅以相关药物进行治疗;对于消化道反应,恶心、呕吐可给予 5-HT₃受体拮抗药等进行防治,口腔黏膜炎可通过口腔护理、调整膳食、支持治疗等措施应对。多西他赛与 5-HT₃受体拮抗药和质子泵抑制剂可能不存在有临床意义的药物相互作用,但与部分阿片类药物可能会产生相互作用而导致 ADR 发生。结论:使用多西他赛发生 ADR 时应及时、有效地处理,同时减少使用可能与之发生相互作用的药物,才能更好地保证患者的用药安全。

关键词 多西他赛;不良反应;处理;药物相互作用

20 世纪 70 年代, Wani MC 等^[1]从太平洋西北岸的短叶紫杉树的树皮中成功分离出紫杉醇,并确定了其结构。随后, Schiff PB 和 Parness J 等^[2-3]发现了紫杉醇独特的稳定微管的抗

癌机制。紫杉醇于 1983 年开始进行临床试验,并于 1992 年被美国食品与药品管理局(FDA)批准用于癌症治疗。20 世纪 80 年代,紫杉醇衍生物多西他赛由法国学者 Potiere 和 Phone-Pou-

- ta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(6):462.
- [4] Ortolani O, Conti A, Chan YK, *et al.* Comparison of propofol consumption and recovery time in Caucasians from Italy, with Chinese, Malays and Indians from Malaysia [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32(2):250.
- [5] 王同春, 高鸿, 周菁, 等. 丙泊酚对大鼠单肺通气时代谢酶的影响[J]. 中国医学创新, 2012, 9(13):6.
- [6] 于布为, 薛庆生. 麻醉药临床研究与应用新进展[J]. 中国药房, 2011, 22(46):4 321.
- [7] 范莹盈, 徐礼鲜, 文爱东, 等. 改良反相高效液相色谱法测定血清中异丙酚浓度[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(10):1 510.
- [8] Loryan I, Lindqvist M, Johansson I, *et al.* Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: implications for propofol anesthesia[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(4):397.
- [9] Yarbrough J, Harvey R, Cox S, *et al.* Determination of propofol using high performance liquid chromatography in whole blood with fluorescence detection[J]. *J Chromatogr Sci*, 2012, 50(3):162.
- [10] 李红星, 王金平, 陈建英. 高效液相色谱法在药物分析中的应用概述[J]. 重庆中草药研究, 2010(2):38.
- [11] 石俊敏, 韩伟立, 陈凌云, 等. HPLC-MS/MS 法测定人体血浆中丙泊酚的浓度及其药动学研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(7):1 136.
- [12] Cohen S, Lhuillier F, Mouloua Y, *et al.* Quantitative measurement of propofol and in main glucuroconjugate metabolites in human plasma using solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 854(1/2):165.
- [13] Thieme D, Sachs H, Schelling G, *et al.* Formation of the N-methylpyridinium ether derivative of propofol to improve sensitivity, specificity and reproducibility of its detection in blood by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009, 877(31):4 055.
- [14] 张莉, 张丽萍, 孙成春. 液-质联用技术在中药研究中的应用[J]. 解放军药学学报, 2010, 26(6):558.
- [15] Lee SY, Park NH, Jeong EK, *et al.* Comparison of GC/MS and LC/MS methods for the analysis of propofol and its metabolites in urine[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 900:1.
- [16] Miekisch W, Fuchs P, Kamyssek S, *et al.* Assessment of propofol concentrations in human breath and blood by means of HS-SPME-GC-MS[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 395(1/2):32.
- [17] 郑宏, 曹兴华, 王江, 等. 气相色谱-质谱法测定异丙酚的血药浓度[J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24(1):71.
- [18] 王力君, 郭方龙, 朱海强, 等. 气相色谱-质谱法测定纺织品中多种有机锡化合物[J]. 民营科技, 2012(7):25.
- [19] 李娟, 任路静, 孙冠男, 等. 气相色谱-质谱联用技术及其在代谢组学中的应用[J]. 生物工程学报, 2013, 29(4):434.
- [20] 曹勤, 姚瑶, 葛卫红. 丙泊酚群体药动学研究及临床个体化给药[J]. 医药导报, 2012, 31(12):1 604.
- (收稿日期:2013-07-06 修回日期:2013-11-01)

Δ 基金项目:山东省药学会临床药学竞赛康中青年科研资助项目(No.Sdpa-ask-2012-01)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0535-6679498

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0535-6679498。E-mail:lcx711@aliyun.com