

微流控芯片技术在药物分析领域的研究进展[△]

李智磊^{1*}, 李静岚¹, 陈缙光², 王宇航¹, 胡姗姗¹, 王 勇¹, 杨秀娟^{1#}(1.南方医科大学珠江医院药学部, 广州 510280; 2.中山大学药学院, 广州 510006)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2279-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.23

摘要 目的:为微流控芯片技术在药物分析领域的研究与应用提供参考。方法:以“微芯片”“微流控芯片”“药物分析”“紫外-可见光吸收检测”“激光诱导荧光检测”“化学发光检测”“电导检测”“安培检测”“质谱检测”“Microchip”“Micro-fluidic chip”“Medicine analysis”“UV detection”“Laser induced fluorescence detection”“Chemiluminescence detection”“Conductivity detection”“Amperometric detect”“Mass spectrometry”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect、Wiley Online Library、Web of Science等数据库中组合查询 2000 年 1 月—2019 年 3 月发表的相关文献,对微流控芯片分析检测药物的相关研究进行分析和总结。结果与结论:共检索到相关文献 121 篇,其中有效文献 40 篇。微流控芯片检测作为一种先进的现代分析方法,近年来在药物分析领域取得了飞速的进展。微流控芯片具有独特的分析特点,可以与紫外-可见光吸收检测、激光诱导荧光检测、化学发光检测、电化学检测、质谱检测等不同的检测方法结合,在药物制剂主成分分析、手性药物分析、药动学分析、组织样本中的药物浓度分析、尿药浓度分析、血药浓度分析等方向展现了不同的分析检测优势,在科研与实际应用中均具有良好的前景。

关键词 微流控芯片; 药物分析; 激光诱导荧光检测; 化学发光检测; 电导检测; 安培检测; 质谱检测; 医院药学; 研究进展

微流控芯片是一种利用刻制在玻璃、石英或有机塑料等基片材料上的微通道或通道网络实施样品的处理、转移、分离及检测等任务的微型电泳分析装置^[1]。微流控芯片具有体积小、样品和分析试剂消耗量少、分析速度快、样品处理简单、分离效能高、兼具微型化和可集成化等特点,可以实现进样、反应、过滤、分离、检测等多种功能^[2],是未来分析仪器发展的方向。根据不同的分析目的,微流控芯片的微通道可设计为不同构型。目前研究中使用的微通道多为十字型,在芯片上有十字交叉的进样-分离通道以及与通道相连的储液池,待测样品溶液经进样、分离后,经检测器检测,即可得到各组分的分离检测图谱^[3]。近年来,微流控芯片在药物分析与检测上的应用越来越广泛,不仅涉及片剂、注射液、颗粒剂、胶囊、滴鼻液、滴眼液等多种剂型,而且可检测的成分也由单一主成分检测发展为多成分的同时检测,应用范围也拓展到了药动学研究、手性药物检测、组织样本中的药物浓度检测、尿药浓度检测、血药浓度检测等方面。本研究中,笔者以“微芯片”“微流控芯片”“药物分析”“紫外-可见光吸收检测”“激光诱导荧光检测”“化学发光检测”“电导检测”“安培检测”“质谱检测”“Microchip”“Micro-fluidic chip”“Medicine analysis”“UV detection”

“Laser induced fluorescence detection”“Chemiluminescence detection”“Conductivity detection”“Amperometric detect”“Mass spectrometry”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、ScienceDirect、Wiley Online Library、Web of Science 等数据库中组合查询 2000 年 1 月—2019 年 3 月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献 121 篇,其中有效文献 40 篇。本研究在对微流控芯片检测方法特点进行总结介绍的基础上,对微流控芯片用于药物分析的研究进行了综述,以期对微流控芯片的进一步研究与应用提供参考。

1 微流控芯片检测方法介绍

目前可以应用微流控芯片的检测方法主要有紫外-可见光吸收检测、激光诱导荧光检测、化学发光检测、电化学检测、质谱检测等^[4]。

1.1 微流控芯片紫外-可见光吸收检测

紫外-可见光吸收检测以朗伯-比尔定律为基础,测定物质的吸光度,用于物质的鉴别、杂质检查和含量测定,具有检测物质种类丰富、检测器结构简单等优点^[1]。该法以氙灯或钨灯为光源,选择一定的波长对微流控芯片上反应或分离后的样品进行照射,由紫外-可见光检测器检测物质的吸收波长从而获得检测信息。但微流控芯片的分离通道尺寸较短,限制了检测吸收光程,直接影响样品检测的分离度与灵敏度^[3],因此应用微流控芯片紫外-可见光吸收检测药物的研究相对较少。

1.2 微流控芯片激光诱导荧光检测

激光诱导荧光检测是一种利用入射光照射后,物质

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81302738)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:15626059979@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学与药物分析。E-mail:yxj2602@163.com

本身或物质荧光衍生化后产生的荧光进行检测的方法。激光诱导荧光检测法灵敏度高,对于某些荧光效率高的荧光探针甚至可以达到单分子探测水平。在微流控芯片中,大多采用共聚焦光路与激光器及检测器结合,可有效消除强激发光的干扰,降低背景噪音^[1]。目前,虽然微流控芯片激光诱导荧光检测药物的研究较多,但由于很多药物自身荧光效率低,需要各类荧光探针或荧光试剂与待测药物进行特异性结合后才可以进行检测^[5]。

1.3 微流控芯片化学发光检测

化学发光检测被认为是一种高灵敏度的检测方法,是一种以分子吸收化学反应能量后,在基态与激发态之间跃迁、返回产生发光现象从而进行检测的方法。高效的化学发光体系有鲁米诺、光泽精、草酸盐、过氧草酸酯等^[1]。微流控芯片与化学发光检测器结合较为简单,通常直接将光电检测器直接置于反应通道下方。化学发光是以化学发光检测法为基础发展而来,其除保留了普通化学发光方法所具有的高灵敏度、仪器简单等优点外,还具有重现性好、试剂稳定、操作简便和一些试剂可以重复使用等优点^[6]。微流控芯片化学发光法检测药物的研究较为丰富。

1.4 微流控芯片电化学检测

电化学检测包括安培检测和电导检测,具有检测结构简单,易于集成化、微型化,制造成本、运行成本低等优点。安培检测的原理是基于具有电活性的物质在电极上发生氧化还原反应产生电流信号而进行检测的一种方法,其检测灵敏度相对较高^[1]。电导检测主要应用于可电离物质的检测,该方法是基于样品和缓冲溶液背景的电导差异而进行检测的,分为接触电导检测和非接触电导检测^[7]。在接触电导检测中,电极与通道中的溶液接触,电极容易受到损坏,且存在高压分离电场对检测的干扰及电极污染问题;非接触电导检测是在电导检测器基础上将检测电极放置在芯片外表面,避免了电极与待测溶液的直接接触,从而避免了随之而来的一系列问题^[8]。由于非接触电导检测干扰相对较少,通用性较好,因此目前大多数微流控芯片电导检测药物的研究多采用非接触电导检测。

1.5 微流控芯片质谱检测

质谱检测是以微通道末端喷头与电喷雾电离或基体辅助激光解析电离技术结合的一种检测方法。质谱检测的灵敏度高,结构分析能力强,特别适用于未知结构物质的检测。微流控芯片与质谱检测器结合,所得到的检测数据丰富而全面,不仅可以分离复杂混合物,而且可以鉴定各组分^[9]。目前微流控芯片质谱检测多用于细胞-药物作用后代谢物质的分析研究^[10]。

2 微流控芯片在药物分析中的应用

2.1 在单一主成分药物分析中的应用

目前,微流控芯片在片剂成分检测中的应用以非接

触电导检测与安培检测居多。例如,苏子豪等^[11]使用微流控芯片非接触电导检测法测定了盐酸多塞平片剂中多塞平的含量,以4.0 mmol/L 醋酸(HAc)-5.0 mmol/L 醋酸钠(NaAc)(pH 4.78)为缓冲溶液,在分离电压2.0 kV、进样时间10 s的条件下,于2 min内实现了对盐酸多塞平的快速分离测定,检测限为2.0 μg/mL。童艳丽等^[12]采用微流控芯片非接触电导法,以1.86 mmol/L 柠檬酸-0.14 mmol/L 柠檬酸钠(pH 3.0)为缓冲溶液,在进样时间为20 s、分离电压为2.5 kV的条件下,实现了对异烟肼片剂主成分的检测,检测限为2.4 μg/mL。蔡自由等^[13]利用微流控芯片非接触电导检测法测定了溴吡斯的明片中的溴吡斯的明含量,以1 mmol/L HAc-1 mmol/L NaAc(pH 4.5)为缓冲溶液,在分离电压1.80 kV、进样时间10 s的条件下,于2 min内完成了检测,检测限为0.6 μg/mL。段隆慧等^[14]搭建了由碳纳米管微圆盘电极和钛管组成的双电极微流控芯片安培检测器,在10 mmol/L 磷酸盐缓冲液(pH 7.8)、分离电压2.0 kV、进样时间10 s的条件下,于2 min内实现了对烟酰胺的分离和检测,检测限为5.0 μmol/L。此外,Rudašová M等^[15]采用微流控芯片电导检测法对*N*-乙酰半胱氨酸片中的*N*-乙酰半胱氨酸进行了等速电泳分离检测,结果其重复性和准确性均较好。Ai Lawati HA等^[16]将微流控芯片化学发光检测法成功应用于分析片剂和多成分咳嗽糖浆中的马来酸氯苯那敏,结果检测限为0.054 9 μmol/L,线性范围为0.076 9~12.8 μmol/L。

在注射液分析方向,微流控芯片非接触电导检测法发挥了通用性强、适合检测溶液中离子的优势。肖羽等^[17-18]采用微流控芯片非接触电导法分别测定了左卡尼汀注射液与门冬氨酸鸟氨酸注射液的含量,选择10 mmol/L 水吗啉乙磺酸(MES)-10 mmol/L *L*-组氨酸(*L*-His)(pH 6.0)为检测左卡尼汀的缓冲溶液,以4 mmol/L MES-6 mmol/L *L*-His(pH 4.5)为检测门冬氨酸鸟氨酸的缓冲溶液,在分离电压均为2.0 kV、进样时间均为10 s的条件下,于1 min内可分别实现对左卡尼汀注射液和门冬氨酸鸟氨酸注射液的快速测定,检测限分别为3.0、10.0 μg/mL。翟海云等^[19-20]采用微流控芯片非接触电导检测法分别检测了盐酸洛美沙星注射液和加替沙星注射液,分别以5.0 mmol/L HAc(pH 2.5)-5%乙醇、5.0 mmol/L HAc为缓冲液,在分离电压分别为3.0、2.0 kV,进样时间分别为10、15 s的条件下,于1 min内分别实现了盐酸洛美沙星和加替沙星的分离和含量测定,检测限分别为10.0、1.0 μg/mL。

微流控芯片在其他药物剂型(如颗粒、胶囊、滴鼻液和滴眼液等)检测的应用中,也延续了片剂、注射液检测方向以电化学检测为主的趋势。例如,Alhakimi A等^[21]建立了快速测定精氨酸布洛芬含量的微流控芯片非接触电导检测法,以20 mmol/L 三羟甲基氨基甲烷

(Tris)-20 mmol/L 硼酸(H_3BO_3) (pH 8.6)为缓冲溶液,在分离电压2.0 kV、进样时间10 s的条件下,于45 s内可实现对精氨酸布洛芬颗粒的快速分析。童艳丽等^[22]建立了快速测定盐酸克林霉素胶囊中盐酸克林霉素的微流控芯片非接触电导检测法,以2.0 mmol/L HAc-2.0 mmol/L NaAc为缓冲溶液,在分离电压为1.5 kV,进样时间15 s的条件下,于1 min内可实现对盐酸克林霉素的快速分离测定,检测限为5.0 $\mu\text{g/mL}$ 。吴小林等^[23]对滴鼻液中的盐酸萘甲唑啉进行了微流控芯片非接触电导测定,选择20 mmol/L H_3BO_3 -10 mmol/L Tris (pH 7.5)为缓冲溶液,加入2 mmol/L β -环糊精(β -CD)作为添加剂,在分离电压2.7 kV的条件下,于3 min内可实现盐酸萘甲唑啉的快速分离检测,检测限为5.0 $\mu\text{g/mL}$ 。黄路等^[24]建立了快速测定盐酸倍他洛尔滴眼液中盐酸倍他洛尔含量的微流控芯片非接触电导检测法,以1.5 mmol/L HAc-1.5 mmol/L NaAc (pH 4.69)为缓冲溶液,在分离电压2.1 kV、进样时间10 s的条件下,于0.7 min内实现了盐酸倍他洛尔的快速分离测定,检测限为1.0 $\mu\text{g/mL}$,且滴眼液中的辅料在该条件下不干扰测定。

由此可见,微流控芯片分析在单一主成分药物分析中的应用较为多样,发挥了微流控芯片检测微型化、快速化、样品/试剂消耗低的优点,可以满足多种制剂主成分检测的需要。

2.2 在多成分药物分析中的应用

多成分药物分析较单一药物成分分析的难度有所增加,各种检测器也发挥了其在药物分析领域的不同优势,研究数量虽然略少,但检测器种类却更加丰富。

杨秀娟等^[25]对感冒药日夜百服宁片中的盐酸伪麻黄碱和氢溴酸右美沙芬进行了微流控芯片非接触电导检测,采用缓冲液为20 mmol/L Tris-20 mmol/L H_3BO_3 (pH 8.0)、分离电压3.0 kV、进样时间10 s,结果盐酸伪麻黄碱和氢溴酸右美沙芬的检测限分别为10、5.0 $\mu\text{g/mL}$ 。Vlcková M等^[26]首次应用微流控芯片紫外检测器,以等电聚焦(IEF)原理成功测定了水蛭素、促红细胞生成素和贝伐单抗3种药物的等电点(pI值)。Ding S等^[27]采用微流控芯片电化学发光法,以50 mmol/L PBS (pH 8.0)为缓冲液,分离电压为1.20 V,进样时间为30 s,在100 s内分离检测了曲马多、利多卡因以及氧氟沙星,检测限为 $1.0 \times 10^{-5} \sim 2.5 \times 10^{-5}$ mol/L。Wu M等^[28]使用微流控芯片激光诱导荧光检测器,使用场放大样品堆积(FASS)和反向场堆积(RFS)的片上多重富集方法,同时分析了卡那霉素、万古霉素和庆大霉素的含量,该微流控芯片激光诱导荧光检测与在线多重富集方法的联用使检测灵敏度提高了259~308倍,3种抗生素的检测限为0.20~0.80 $\mu\text{g/L}$ 。该方法可以用于河水样品中抗生素的测定,为环境药物监测提供了新方法。

多成分药物同时分析的难度有所增加,且部分应用

场景也需要微流控芯片检测联合在线富集技术以进一步提高检测灵敏度。随着复方药物分析、环境药物监测以及其他复杂药物分析场景进一步发展的需要,微流控芯片药物分析会出现更多、更丰富的研究与应用。

2.3 在药理学分析中的应用

微流控芯片在药理学研究中,充分发挥了其检测快速、样品/试剂消耗量少的优点。

Wang S等^[29]开发了一种非接触电导检测与微流控芯片相结合的方法,用于确定两相分布平衡后目标药物的分配系数,其考察了4种药物两相之间的分配平衡,结果与通过高效液相色谱-紫外可见光分光光度法检测和传统摇瓶法获得的结果一致,但分析时间显著缩短,仅40 s。Liu X等^[30]选择荧光素钠作为背景,采用微流控芯片激光诱导荧光检测法研究了蛋白质-肝素的相互作用,最终测得的结合常数与其他文献中报道的一致。Salette B等^[31]采用微流控芯片质谱检测法进行了人肝微粒体中细胞色素 P_{450} (CYP)药物代谢酶对丙米嗪体外代谢作用的研究,结果表明,在芯片通道内丙米嗪生物转化的米氏常数以及化学抑制剂(反苯环丙胺)对该CYP2C19介导反应的半抑制浓度(IC_{50})值,与常规测定的文献中报道结果一致,显示了基于微流控芯片的CYP反应用于代谢物筛选与CYP抑制测定研究的潜力。Nordman N等^[32]通过微流控芯片质谱检测法成功测定了尿液样本中6种曲马多的代谢物和4种对乙酰氨基酚的代谢物,所有代谢物在30~35 s内实现了分离,代谢物种类与以往报道一致。

目前微流控芯片药理学研究大多以验证性试验为主,结果显示微流控芯片测定的数据与其他分析方法具有一致性,同时显示出微流控芯片具有的快速检测、样品/试剂消耗量少、可进行细胞的培养与分选、物质的相互反应与检测等其他分析仪器不具备的独特优势。

2.4 在手性药物分析中的应用

微流控芯片在手性化合物研究中的应用多集中于手性药物对药物活性与毒性具有影响的药物种类。

Chen B等^[33]采用微流控芯片非接触电导法检测了氧氟沙星手性对映体,缓冲液为1 mmol/L MES-1 mmol/L Tris (pH 8.0),在分离电压1.5 kV、进样时间10 s的条件下,氧氟沙星手性对映体可以在1 min内实现完全分离,左氧氟沙星与右氧氟沙星的检测限分别为18、21 $\mu\text{g/mL}$,该方法可以应用于含有氧氟沙星手性对映体的产物的分离,例如氧氟沙星滴眼液等。Wallenborg SR等^[34]利用微流控芯片激光诱导荧光检测法对去甲麻黄碱、麻黄碱、伪麻黄碱、甲卡西酮、去氧麻黄碱进行了手性检测,缓冲液由50 mmol/L 硼酸-50 mmol/L 磷酸钠 (pH 7.35)、10 mmol/L 高度硫酸化的 γ -CD和1.5 mmol/L 十二烷基磺酸钠组成,在分离电压8 kV的条件下,在7 min内实现了上述成分的手性分离。Guo WP等^[35]成功

采用微流控芯片电化学发光法实现了对人尿液中山莨菪碱、阿替洛尔和美托洛尔手性对映体的分离检测,检测限为0.3~0.6 $\mu\text{mol/L}$,该方法可以应用于临床上床旁药物浓度监测。

2.5 在组织样本药物浓度分析中的应用

将微流控芯片用于检测组织样本中的药物含量,在农业、基础科学方面都有一些有益的应用研究。例如,张兰春等^[36]利用微流控芯片非接触电导检测法测定了猪肝中的盐酸克伦特罗,结果盐酸克伦特罗在0.4 min内即可得到良好分离,为兽药残留以及食品质量控制提供了一种快速方便的检测方法。Hao M等^[37]采用微流控芯片激光诱导荧光检测法,以2,3-萘二甲醛作为衍生化试剂来标记细胞中的谷胱甘肽,对单细胞中谷胱甘肽的含量进行了检测,其线性范围为 $5\times 10^{-4}\sim 5\times 10^{-3}$ mol/L,检测限为 4.47×10^{-5} mol/L,为检测单细胞中谷胱甘肽提供了一种简单快速的方法。Ding Y等^[38]通过微流控芯片安培检测法分析了牛奶样本中5种氨基糖苷类抗生素的含量,包括大观霉素、链霉素、阿米卡星、巴龙霉素和新霉素等,其线性范围为4.9~316.8 $\mu\text{mol/L}$,检测限为2.1~4.6 $\mu\text{mol/L}$,为乳业的质量控制提供了新方法。

2.6 在尿药浓度分析中的应用

相对于血液,尿液需要的前处理较少,并且具有相对较好的透光性,因此激光诱导荧光检测、化学发光检测成为微流控芯片尿药浓度分析时大多数研究者的首选。由于二者还具有高灵敏度的特点,目前已成为了微流控芯片尿药浓度分析时最为常用的检测方法。

Hu H等^[39]采用非水微流控芯片激光诱导荧光检测法快速分离了尿样中的肾上腺素、多巴胺和去甲肾上腺素,3种药物均在1 min内得到完全分离,检测限分别为2.5、5.0、5.0 $\mu\text{g/L}$,该方法可以应用于尿样中儿茶酚胺类物质的测定。Kamal T等^[40]将微流控芯片激光诱导荧光检测法应用于利尿药的检测,如阿米洛利、三苯乙烯、苄氟噻嗪和布美他尼等,上述4种药物可以在15 s内得到分离,4种化合物的检测限均小于1 $\mu\text{g/mL}$,线性范围为0.05~20 $\mu\text{g/mL}$,该方法可以应用于制剂和人尿液中药物的分析,且不受其他成分的干扰。Zhang Y等^[41]采用微流控芯片激光诱导荧光检测法,结合FASS和RFS在线富集方法,分离尿样中多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺,结果其检测限分别为1.69、2.35、2.73 nmol/L。Du Y等^[42]通过微流控芯片电化学发光检测法,在100 s内成功分离了尿液中的海洛因和可待因,该方法可应用于相关药物的法医检测。Ding Y等^[43]使用微流控芯片脉冲电化学法成功实现了沙丁胺醇、特布他林等4种 β 受体激动剂在尿液样品中的检测,检测限为0.73~1.1 $\mu\text{mol/L}$ 。

由此可见,微流控芯片应用于尿药浓度分析时可将高灵敏度、微流控芯片快速便携的特点与尿药浓度分析

的需要相结合,使尿药浓度检测仪器做到了小型化、便携化,为尿药浓度分析提供了更丰富的应用场景。

2.7 在血药浓度分析中的应用

由于血液成分复杂,前处理需要的程序较多,而且对检测器灵敏度的要求较高,因此微流控芯片检测血药浓度一直是研究的热点与难点。通用型检测器一般灵敏度较低(例如非接触电导检测),而灵敏度高的检测器却对药物检测的通用性相对较弱(例如激光诱导荧光检测)。这种两难的局面吸引着众多的研究者,从不同方向研究微流控芯片在血药浓度分析中的应用。从高灵敏度检测器方向进行研究的学者,致力于拓展血药浓度分析的药品种类与范围;从通用型检测器方向进行研究的学者,更多的是寻求提高灵敏度的方法。总之,寻求一种通用性强且灵敏度高的微流控芯片血药浓度分析方法,一直是该领域研究者努力的方向。

在检索到的文献中,微流控芯片用于血药浓度分析的方法涵盖了除紫外-可见光检测、质谱检测以外的各种检测法,其中以光谱检测报道居多。例如,Zeid AM等^[44]开发了一种微流控芯片激光诱导荧光检测法同时分析血浆和尿样中的加巴喷丁和普瑞巴林,通过亲核取代反应,得到两种高荧光药物的产物,以甲基纤维素和 β -CD为缓冲液添加剂,在200 s内成功实现了上述2种药物的分离检测,检测限低于3 ng/mL,回收率在89%以上。Hua L等^[45]使用微流控芯片激光诱导荧光检测,开发了一种简单快速分析人血清中多柔比星和柔红霉素的方法,在最佳分离条件下,两者在60 s内可得到分离。Huang Y等^[46]将在线标记系统和化学发光检测系统紧密地整合到玻璃/聚二甲基硅氧烷(PDMS)微流控芯片上,测定了人血浆中卡托普利、6-巯基嘌呤等4种巯基药物,检测可在90 s内完成,且药物的检测限低于 13.5×10^{-9} mol/L。Wang J等^[47]使用多DNA酶功能化金纳米颗粒开发了具有双信号放大的微流控芯片化学发光检测法,以鲁米诺化学发光体系检测了人血清样品中的凝血酶,检测限低至0.55 pmol/L。Huang Y等^[48]利用微流控芯片激光诱导荧光法竞争性免疫反应,检测了人血浆样品中苯巴比妥的含量,检测限为3.4 nmol/L。

除了使用光谱检测外,还可见使用电化学检测的报道。Chong KC等^[49]采用了基于场放大样品注入(FASI)和胶束-溶剂堆积(MSS)的新型在线富集技术,结合微流控芯片非接触电导检测法,检测了人血浆中的万古霉素,检测限可达1.2 $\mu\text{g/mL}$ 。Ding Y等^[50]采用微流控芯片脉冲安培检测法分析了牛血清中的4种非甾体类抗炎药,包括水杨酸、对乙酰氨基酚、二氟尼柳和双氯芬酸,分离时间在2 min内,线性范围为0.5~15.3 g/mL,为非甾体类抗炎药的药浓度分析提供了一种高效便捷的新方法。

微流控芯片具有实现血药浓度分析便携化、快速

化、低成本化的前景,但血药浓度的分析需要极高的灵敏度、分离度及精密度,这对微流控芯片血药浓度研究与应用是一个较大的挑战。如果能将治疗药物监测(TDM)以微流控芯片检测的方式实现,这会是一个对患者与社会非常有益的研究。

3 结语

微流控芯片检测技术作为一种前沿的分析检测技术,已在不同类型的药物分析中有了较为广泛的应用。一方面,微流控芯片降低了药物分析的成本,使药物分析检测的手段更为丰富,也使药物分析更加的微型化、集成化;另一方面,药物分析场景的新要求,也促进了微流控芯片检测技术的成熟。随着微流控芯片检测技术的进一步发展,未来微流控芯片药物分析必然会应用于更广泛的领域。

参考文献

[1] 林炳承,秦建华.微流控芯片实验室[M].北京:科学出版社,2013:1-274.

[2] HARRISSON DJ,MANZ A,FAN ZH. Capillary electrophoresis and sample injection systems integrated on a planar glass chip[J]. *Analytical Chemistry*, 1992, 64 (17) : 1926-1932.

[3] 陈义.毛细管电泳技术及应用[M].北京:化学工业出版社,2006:150-189.

[4] 肖羽,史秋佳,曾文珊,等.微流控芯片非接触电导检测的研究进展[J].*分析科学学报*,2016,32(1):127-132.

[5] 梁锡辉,区伟能,任豪,等.激光诱导荧光检测技术[J].*激光与光电子学进展*,2008,45(1):65-72.

[6] 徐国宝,董绍俊.电化学发光及其应用[J].*分析化学*, 2001,29(1):103-108.

[7] KUBÁŇ P,HAUSER PC. Fundamental aspects of contactless conductivity detection for capillary electrophoresis: part I : frequency behavior and cell geometry[J]. *Electrophoresis*,2004,25(20):3387-3397.

[8] 翟海云,徐健君,陈纘光,等.双氢青蒿素的毛细管电泳高频电导法测定[J].*分析科学学报*,2005,21(6):599-602.

[9] LION N,GELLON JO,JENSEN H, et al. On-chip protein sample desalting and preparation for direct coupling with electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*,2003,1003(1/2):11-19.

[10] HE X,CHEN Q,ZHANG Y, et al. Recent advances in microchip-mass spectrometry for biological analysis[J]. *Trend Anal Chem*,2014,53(1):84-97.

[11] 苏子豪,韦萍,翟海云,等.微流控芯片非接触电导法快速测定盐酸多塞平[J].*化学研究与应用*,2018,30(7):1081-1085.

[12] 童艳丽,冯汗志,陈纘光.微流控芯片非接触电导法测定异烟肼片中异烟肼的含量[J].*中国药房*,2017,28(9):1242-1245.

[13] 蔡自由,李永冲,陈纘光.微流控芯片非接触电导检测法

测定溴吡斯的明片中溴吡斯的明的含量[J].*中国药房*, 2011,22(28):2668-2670.

[14] 段隆慧,石丽娟,陈纘光.微流控芯片简易安培检测器的制作及对烟酰胺片中烟酰胺的测定[J].*分析测试学报*, 2014,33(5):561-565.

[15] RUDAŠOVÁ M, MASÁRM. Precise determination of N-acetylcysteine in pharmaceuticals by microchip electrophoresis[J]. *J Sep Sci*,2016,39(2):433-439.

[16] AI LAWATI HA, SULIMAN FE, AI KINDY SM, et al. Enhancement of on chip chemiluminescence signal intensity of tris (1, 10-phenanthroline) -ruthenium (II) peroxydisulphate system for analysis of chlorpheniramine maleate in pharmaceutical formulations[J]. *Talanta*,2010, 82(5):1999-2002.

[17] 肖羽,张琳,施亦斌,等.微流控芯片非接触电导法测定左卡尼汀注射液的含量[J].*药物分析杂志*,2015,35(4):728-731.

[18] 肖羽,张琳,曾文珊,等.微流控芯片非接触电导法测定注射液中的门冬氨酸鸟氨酸[J].*分析实验室*,2014,33(11):1265-1267.

[19] 翟海云,李江梅,陈纘光,等.微芯片毛细管电泳快速测定盐酸洛美沙星[J].*化学研究与应用*,2012,24(8):1243-1246.

[20] 翟海云,李江梅,陈纘光,等.微芯片毛细管电泳快速测定加替沙星注射液中加替沙星的含量[J].*分析实验室*, 2012,31(3):36-38.

[21] ALHAKIMI A,陈纘光.微流控芯片非接触电导法测定药品中的精氨酸布洛芬含量[J].*分析测试学报*,2017,36(9):1129-1132.

[22] 童艳丽,翟海云,刘翠,等.微流控芯片非接触电导检测法快速测定盐酸克林霉素的含量[J].*分析测试学报*,2016, 35(7):893-896.

[23] 吴小林,柯木养,刘翠,等.微流控芯片测定滴鼻液中的盐酸萘甲唑啉[J].*分析实验室*,2008,27(9):76-78.

[24] 黄路,戴秋爽,翟海云,等.微芯片毛细管电泳非接触电导法快速测定盐酸倍他洛尔[J].*化学研究与应用*,2015,27(8):1170-1173.

[25] 杨秀娟,李偶连,陈纘光,等.微流控芯片非接触电导法测定感冒药中盐酸伪麻黄碱和氢溴酸右美沙芬[J].*分析化学*,2008,36(5):673-677.

[26] VLCKOVÁ M, KALMAN F, SCHWARZ MA. pharmaceutical applications of isoelectric focusing on microchip with imaged UV detection[J]. *J Chromatogr A*,2008,1181(1/2):145-452.

[27] DING S,XU J,ZHANG W, et al. Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium (II)-Zirconia-Nafion composite modified electrode applied as solid-state electrochemiluminescence detector on electrophoretic microchip for detection of pharmaceuticals of tramadol, lidocaine and ofloxacin[J]. *Talanta*,2006,70(3):572-577.

[28] WU M,GAO F,ZHANG Y, et al. Sensitive analysis of an-

- tibiotics via hyphenation of field-amplified sample stacking with reversed-field stacking in microchip micellar electrokinetic chromatography[J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2015, 103(1):91-98.
- [29] WANG S, CHEN Z, TANG X, et al. Rapid determination of partition coefficients of pharmaceuticals by phase distribution and microchip capillary electrophoresis with contactless conductivity detection[J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(21/22):3615-3622.
- [30] LIU X, LIUX, LIANG A, et al. Studying protein-drug interaction by microfluidic chip affinity capillary electrophoresis with indirect laser-induced fluorescence detection[J]. *Electrophoresis*, 2010, 27(15):3125-3128.
- [31] SALETE B, JUN K, AIMIN T, et al. Chip-based P450 drug metabolism coupled to electrospray ionization-mass spectrometry detection[J]. *Anal Chem*, 2003, 75(23):6430-6435.
- [32] NORDMAN N, SIKANEN T, MOILANEN M, et al. Rapid and sensitive drug metabolism studies by SU-8 microchip capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(5):739-745.
- [33] CHEN B, ZHANG Y, XIE H, et al. Chiral separation of ofloxacin enantiomers by microchip capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection[J]. *J Chin Chem Soc-Taip*, 2014, 61(4):432-436.
- [34] WALLENBORG SR, LURIE IS, ARNOLD DW, et al. On-chip chiral and achiral separation of amphetamine and related compounds labeled with 4-fluoro-7-nitrobenzofurazane[J]. *Electrophoresis*, 2015, 21(15):3257-3263.
- [35] GUO WP, RONG ZB, LI YH, et al. Microfluidic chip capillary electrophoresis coupled with electrochemiluminescence for enantioseparation of racemic drugs using central composite design optimization[J]. *Electrophoresis*, 2013, 34(20/21):2962-2969.
- [36] 张兰春, 苏子豪, 翟海云, 等. 微流控芯片测定猪肝中的盐酸克伦特罗[J]. 宜春学院学报, 2013, 35(9):9-11.
- [37] HAO M, LIU R, ZHANG H, et al. Detection of glutathione within single mice hepatocytes using microfluidic chips coupled with a laser-induced fluorescence system[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2014, 125(5):7-11.
- [38] DING Y, BAI L, SUO X, et al. Post separation adjustment of pH to enable the analysis of aminoglycoside antibiotics by microchip electrophoresis with amperometric detection[J]. *Electrophoresis*, 2012, 33(21):3245-3253.
- [39] HU H, LI Z, ZHANG X, et al. Rapid determination of catecholamines in urine samples by nonaqueous microchip electrophoresis with LIF detection[J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(20):3419-3425.
- [40] KAMAL T, DETLEVB. Fast quantitative determination of diuretic drugs in tablets and human urine by microchip electrophoresis with native fluorescence detection[J]. *Electrophoresis*, 2010, 28(16):2934-2941.
- [41] ZHANG Y, ZHANG Y, WANG G, et al. Sensitive determination of neurotransmitters in urine by microchip electrophoresis with multiple-concentration approaches combining field-amplified and reversed-field stacking[J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1025(5):33-39.
- [42] DU Y, WANG E. Separation and detection of narcotic drugs on a microchip using micellar electrokinetic chromatography and electrochemiluminescence[J]. *Electroanal*, 2008, 20(6):643-647.
- [43] DING Y, QI Y, SUO X. Rapid determination of β 2-agonists in urine samples by microchip micellar electrokinetic chromatography with pulsed electrochemical detection[J]. *Anal Methods: UK*, 2013, 5(10):2623-2629.
- [44] ZEID AM, KAJI N, NASR JJM, et al. Stacking-cyclodextrin-microchip electrokinetic chromatographic determination of gabapentinoid drugs in pharmaceutical and biological matrices[J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1503(4):65-75.
- [45] HUA L, YUAN G, HE Q, et al. Rapid analysis of anthracycline antibiotics doxorubicin and daunorubicin by microchip capillary electrophoresis[J]. *Microchem J*, 2009, 92(2):170-173.
- [46] HUANG Y, ZHAO S, SHI M, et al. A microchip electrophoresis strategy with online labeling and chemiluminescence detection for simultaneous quantification of thiol drugs[J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2011, 55(5):889-894.
- [47] WANG J, MAO S, LI HF, et al. Multi-DNAzymes-functionalized gold nanoparticles for ultrasensitive chemiluminescence detection of thrombin on microchip[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1027(4):76-82.
- [48] HUANG Y, ZHAO S, SHI M, et al. Competitive immunoassay of phenobarbital by microchip electrophoresis with laser induced fluorescence detection[J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 694(1):162-166.
- [49] CHONG KC, THANG LY, QUIRINO JP, et al. Monitoring of vancomycin in human plasma via portable microchip electrophoresis with contactless conductivity detector and multi-stacking strategy[J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1485(1):142-146.
- [50] DING Y, GARCIA CD. Determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in serum by microchip capillary electrophoresis with electrochemical detection[J]. *Electroanal*, 2006, 18(22):2202-2209.

(收稿日期:2019-04-08 修回日期:2019-07-09)

(编辑:孙冰)