

环泊酚在孕鼠与胎鼠体内的药动学特征研究[△]

褚文昊^{1*}, 秦源蔓¹, 张甜甜¹, 许佳琪², 李颖¹, 张志清^{1#}(1. 河北医科大学第二医院药学部, 石家庄 050000; 2. 河北医科大学药学院, 石家庄 050011)

中图分类号 R971; R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)11-1348-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.11.10



摘要 目的 研究环泊酚在孕鼠与胎鼠体内的药动学特征,为环泊酚在剖宫产中的应用提供参考。方法 取孕鼠8只,尾静脉单次给予2.4 mg/kg环泊酚,分别于环泊酚给药后2、4、8、12、16、25、35、45、60、90 min取出1只胎鼠,然后同时采集孕鼠与胎鼠全血;采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法测定孕鼠和胎鼠体内各时间点环泊酚血药浓度,计算各时间点胎鼠血药浓度与孕鼠血药浓度的比值(F/M 值),并绘制 F/M 时间曲线,再采用DAS 2.0软件计算非房室模型药动学参数。结果 与孕鼠相比,胎鼠体内环泊酚的 c_{max} 、 $AUC_{0-90\text{ min}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均显著降低,平均滞留时间(MRT)显著升高($P<0.05$)。环泊酚的 F/M 时间曲线呈先上升后下降的趋势, F/M 值在0.16~0.84之间,且在45 min时达到最大值(0.84)。结论 环泊酚在孕鼠与胎鼠体内的药动学参数存在较大差异,其虽能透过胎盘屏障,但是在胎鼠体内的暴露量远低于孕鼠,有望成为剖宫产理想的麻醉用药。

关键词 环泊酚; 孕鼠; 胎鼠; 胎盘屏障; 药动学; 血药浓度

Study on pharmacokinetic characteristics of ciprofadol in pregnant and fetal rats

CHU Wenhao¹, QIN Yuanman¹, ZHANG Tiantian¹, XU Jiaqi², LI Ying¹, ZHANG Zhiqing¹(1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To study the pharmacokinetic characteristics of ciprofadol in pregnant and fetal rats, and provide reference for the application of ciprofadol in cesarean section. **METHODS** Eight pregnant rats were selected. A single dose of 2.4 mg/kg of ciprofadol was administered via the tail vein. One fetal rat was selected at 2, 4, 8, 12, 16, 25, 35, 45, 60, and 90 minutes respectively after ciprofadol administration. Subsequently, whole blood samples were collected simultaneously from both the pregnant rats and fetal rats. HPLC-MS/MS method was used to determine the concentration of ciprofadol in the bodies of pregnant and fetal rats. The ratios of fetal-to-maternal blood concentrations (F/M ratios) at each time point were calculated, and the F/M -time curves were plotted. Subsequently, non-compartmental pharmacokinetic parameters were computed using DAS 2.0 software. **RESULTS** Compared with pregnant rats, c_{max} , $AUC_{0-90\text{ min}}$ and $AUC_{0-\infty}$ of ciprofadol in fetal rats were decreased significantly, while MRT was increased significantly ($P<0.05$). The F/M curve of ciprofadol initially increased and then decreased, and between 0.16-0.84, reaching a maximum value of 0.84 at 45 minutes. **CONCLUSIONS** Ciprofadol can penetrate the placental barrier, and there are significant differences in pharmacokinetic parameters between pregnant and fetal rats. Moreover, the exposure level of ciprofadol in fetal rats is much lower than that in pregnant rats. Therefore, ciprofadol shows promise as an ideal anesthetic agent for cesarean section delivery.

KEYWORDS ciprofadol; pregnant rats; fetal rats; placental barrier; pharmacokinetics; blood concentration

胎盘能维持胎儿生命,对胎儿的生长发育以及母体和胎儿之间的物质交换至关重要^[1]。胎盘屏障能有效防止大部分有害物质进入胎儿循环,在临床常用药物中,极性大、分子量大、蛋白结合率高的药物的胎盘屏障透过率较低,而部分小分子脂溶性药物进入母体循环后可透过胎盘屏障进入胎儿循环,并对胎儿产生影响^[2]。在

静脉麻醉过程中,除神经肌肉阻滞药物因其高解离度和低脂溶性难以透过胎盘屏障外,几乎所有镇痛、镇静药都能迅速透过胎盘^[3],因此,临幊上剖宫产麻醉药物的选择必须考虑镇痛、镇静药对胎儿的影响。

丙泊酚(propofol)为剖宫产全麻的常用药物,其常规剂量下虽不会引起明显的新生儿呼吸抑制^[4],但是会引起新生儿Apgar评分降低^[5]。环泊酚(ciprofadol)是我国自主研发的静脉麻醉药物,其在丙泊酚结构的基础上添加了环丙基,立体选择性和受体亲和力更强,分子量更大,蛋白结合率为99%^[6]。但是,目前环泊酚的胎盘屏障透过情况尚不明确。基于此,本研究拟采用高效液相色

△基金项目 河北省医学科学研究课题(No.20241993)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:c1184707002@163.com

#通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学。电话:0311-66003762。E-mail:26500007@hebmu.edu.cn

谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法,探究环泊酚在孕鼠与胎鼠体内的药动学特征,以期为环泊酚在剖宫产中的应用提供理论依据。

1 材料

1.1 主要仪器

LC-20AD型高效液相色谱仪购自日本Shimadzu公司;API4000⁺型三重四极杆质谱仪购自美国AB Sciex公司;CAP225D型电子天平购自德国Sartorius公司;微量注射泵购自美国Harvard公司。

1.2 主要药品与试剂

环泊酚对照品(批号11220202,纯度≥99.9%)、环泊酚注射液(国药准字H20220017,规格20 mL:50 mg)均购自辽宁海思科制药有限公司;丙泊酚对照品(批号100806-202104,纯度99.9%,内标)购自中国食品药品检定研究院;依托咪酯乳状注射液(国药准字H20020511,规格10 mL:20 mg)购自江苏恩华药业股份有限公司;甲醇、乙腈均为色谱纯,水为超纯水。

1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级SD雌性孕鼠(受孕18 d的大鼠),体重(450 ± 50)g,购自辽宁长生生物技术股份有限公司,动物生产许可证号为SCXK(辽)2020-0001。将孕鼠置于温度25 °C、相对湿度50%~70%的环境下适应性喂养。本研究经河北医科大学第二医院伦理委员会批准(伦理批号为2024-AE288)。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

以Symmetry C₁₈柱(150.0 mm×4.6 mm,3.5 μm)为色谱柱;流动相A为5 mmol/L乙酸铵溶液(以氨水调节pH值至7.8),流动相B为乙腈,梯度洗脱(0~1 min,

75% B→99% B;1~5.5 min,99% B;5.5~6.5 min,99% B→75% B;6.5~7.0 min,75% B);流速为0.7 mL/min,柱温为40 °C,进样量为10 μL。

2.1.2 质谱条件

采用电喷雾离子源在负离子模式进行多反应监测扫描,离子源电压为-4 500 V,离子源温度为500 °C。环泊酚和丙泊酚的定量离子对分别为m/z 203.2→175.1和m/z 176.7→161.1。

2.2 溶液配制

分别精密称取环泊酚及丙泊酚对照品适量,用甲醇配制质量浓度均为1 mg/mL的储备液。取适量环泊酚储备液,用甲醇稀释成质量浓度分别为400、1 000、2 000、4 000、10 000、20 000、40 000、60 000 ng/mL的系列工作液以及定量下限和低、中、高质量浓度(400、1 000、10 000、48 000 ng/mL)的质控工作液。取适量丙泊酚储备液,用甲醇稀释成质量浓度为15 μg/mL的内标工作液。

2.3 血浆样本处理

取血浆样品100 μL,加入内标工作液10 μL涡旋混匀;加入乙腈300 μL沉淀蛋白,涡旋3 min,再以10 900 r/min离心15 min,取上清液进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验

取空白血浆、空白血浆+环泊酚工作液(10 000 ng/mL)、给药后血浆样品(给药后8 min血浆样品),按“2.3”项下方法处理后进样分析。结果(图1)显示,环泊酚及丙泊酚的保留时间分别为4.48、4.31 min,血浆中内源性物质对环泊酚及丙泊酚的测定无干扰,表明本方法专属性良好。

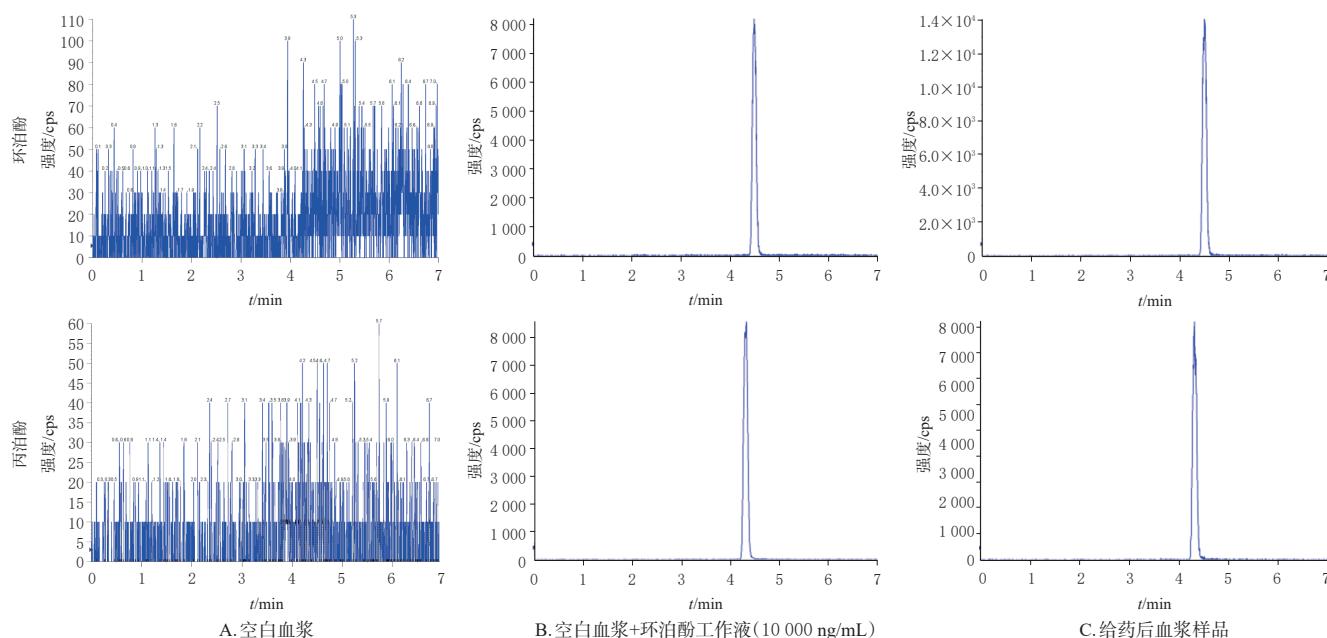


图1 血浆中环泊酚及丙泊酚的HPLC-MS/MS色谱图

2.4.2 标准曲线与定量下限考察

取“2.2”项下系列环泊酚工作液5 μL,均加入空白血浆95 μL配制成环泊酚质量浓度分别为20、50、100、200、500、1 000、2 000、3 000 ng/mL的血浆样品,按照“2.3”项下方法处理后进样分析。以环泊酚质量浓度为横坐标(x)、环泊酚和丙泊酚峰面积比值为纵坐标(y),采用加权最小二乘法进行回归分析,得环泊酚的回归方程为 $y=0.001\ 98x+0.031\ 30 (R^2=0.999\ 7)$,线性范围为20~3 000 ng/mL,定量下限为20 ng/mL。

2.4.3 精密度与准确度试验

取系列环泊酚质控工作液5 μL,以空白血浆95 μL配制定量下限和低、中、高质量浓度(20、50、500、2 400 ng/mL)的质控样品,每个浓度5份,于同一天内按“2.3”项下方法处理后进样分析,计算日内精密度;连续3 d处理样品并测定,计算日间精密度。以实测质量浓度与理论质量浓度的相对误差(RE)考察准确度。结果(表1)显示,环泊酚日内和日间精密度试验的RSD均小于10%,且RE均不超过±3.60%,符合相关要求。

表1 大鼠血浆中环泊酚的精密度与准确度试验结果

理论质量浓度/ (ng/mL)	日内(n=5)			日间(n=3)		
	实测质量浓度 ($\bar{x} \pm s$)/(ng/mL)	RSD/%	RE/%	实测质量浓度 ($\bar{x} \pm s$)/(ng/mL)	RSD/%	RE/%
20	19.58±1.91	9.76	-2.10	19.82±1.51	7.62	-0.09
50	50.83±1.63	3.21	1.66	50.07±3.98	7.96	0.14
500	500.03±9.90	1.98	0.01	509.31±22.94	4.50	1.86
2 400	2 313.71±93.64	4.05	-3.60	2 427.37±141.98	5.85	1.14

2.4.4 提取回收率与基质效应考察

按“2.4.3”项下方法制备低、中、高(50、500、2 400 ng/mL)质量浓度的质控样品,每个样本5份,按“2.3”项下方法处理后测得峰面积A;空白血浆沉淀蛋白后取上清液,分别加入不同质量浓度的质控工作液及内标工作液,然后进样分析测得峰面积B;将生物基质替换为甲醇,配制低、中、高质量浓度的样品溶液进样测得峰面积C。按公式[提取回收率(%)=A/B×100%,基质效应(%)=B/C×100%]计算提取回收率和基质效应。结果(表2)显示,环泊酚提取回收率和基质效应的RSD均在10%以内。

表2 大鼠血浆中环泊酚的提取回收率和基质效应考察结果(n=5)

理论质量浓度/(ng/mL)	提取回收率/%		基质效应/%	
	$\bar{x} \pm s$	RSD	$\bar{x} \pm s$	RSD
50	78.00±2.88	3.69	98.56±8.01	8.13
500	79.48±0.61	0.77	96.24±4.07	4.23
2 400	77.76±1.32	1.70	105.06±5.51	5.24

2.4.5 稳定性试验

按“2.4.3”项下方法制备低、中、高(50、500、2 400 ng/mL)质量浓度的质控样品,每个浓度5份,分别在-40 °C冰箱冷冻7 d、反复冻融(-40 °C~室温)3次、

4 °C条件下放置6 h,考察不同条件下样品的稳定性。结果显示,在上述条件下,环泊酚实测质量浓度的RSD均在10%以内,样品稳定性良好。

2.5 孕鼠与胎鼠体内环泊酚的药动学研究

2.5.1 给药与样品收集

取孕鼠8只,实验前禁食8 h、禁水2 h。尾静脉单次给予2.4 mg/kg环泊酚(剂量参考文献[6]设置),随即静脉输注90 μg/(kg·min)依托咪酯(剂量参考文献[7]设置)维持麻醉状态。给药期间孕鼠自主呼吸,体温正常。将孕鼠仰卧位固定,腹部正中线切口,暴露两侧子宫角,从一侧子宫角开始,剪开子宫壁,分别于环泊酚给药后2、4、8、12、16、25、35、45、60、90 min取出1只胎鼠(每只孕鼠共有10~12只胎鼠),术中用生理盐水湿润纱布覆盖于切口,保持腹部湿润。胎鼠取出后,迅速转移至操作台,剥除表面胎膜,剪断脐带,用滤纸擦干表面羊水及血水后剪开颈部血管,采集全血。按上述相同的时间点在采集胎鼠血样的同时采集孕鼠眼内眦静脉全血,置于含肝素的采血管中,离心后取上清液,然后按“2.3”项下方法处理后进样分析。

2.5.2 数据处理及分析

采用GraphPad Prism 9.5软件绘制孕鼠与胎鼠体内环泊酚的血药浓度-时间曲线,然后计算不同时间点胎鼠血药浓度(记为F)与孕鼠血药浓度(记为M)的比值,并绘制F/M时间曲线,结果见图2;采用DAS 2.0软件计算非房室模型药动学参数,结果见表3。采用SPSS 21.0软件对药动学参数进行统计学分析,采用独立样本t检验进行组间比较[峰浓度(c_{max})和药-时曲线下面积(AUC)经对数转换后按上述方式进行比较]。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

由图2可知,孕鼠体内环泊酚的血药浓度迅速下降;胎鼠体内环泊酚血药浓度在10 min左右达峰,整体呈先上升后下降的趋势;环泊酚在胎鼠体内的血药浓度始终低于孕鼠;环泊酚的F/M时间曲线呈先上升后下降的趋势,F/M值在0.16~0.84之间,且在45 min时达到最大值(0.84)。由表3可知,与孕鼠相比,胎鼠体内环泊酚的 c_{max} 、 $AUC_{0-90\text{ min}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 均显著降低,平均滞留时间(MRT)显著升高($P<0.05$)。

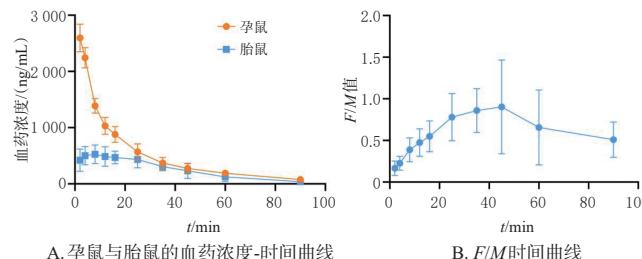


图2 孕鼠与胎鼠的血药浓度-时间曲线和F/M时间曲线(n=8)

表3 环泊酚在孕鼠与胎鼠的药动学参数比较($\bar{x} \pm s$, n=8)

药动学参数	孕鼠	胎鼠
$c_{\max}/(\text{ng/mL})$	$2.596.62 \pm 245.53$	$632.38 \pm 91.51^*$
$AUC_{0-90\text{ min}}/(\text{ng}\cdot\text{min/mL})$	$48.053.55 \pm 4.830.82$	$23.690.29 \pm 7.499.38^*$
$AUC_{0-\infty}/(\text{ng}\cdot\text{min/mL})$	$50.378.14 \pm 4.747.90$	$24.878.42 \pm 8.210.18^*$
$t_{1/2}/\text{min}$	20.86 ± 7.39	23.14 ± 13.56
MRT/min	25.31 ± 4.34	$30.74 \pm 5.04^*$

a:与孕鼠比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究选用孕 18 d 的 SD 大鼠进行实验, 是由于此类大鼠处于孕晚期, 胎盘及胎鼠发育完全, 经不同采血点取血后, 可以动态观察不同时间点环泊酚在孕鼠与胎鼠体内的分布关系。本研究结果发现, 环泊酚在孕鼠体内分布与起效迅速; 环泊酚在胎鼠体内的药动学行为与孕鼠不同, 其在胎鼠体内的血药浓度呈先上升后下降的趋势, 约在 10 min 达峰, 随后缓慢下降, 提示环泊酚透过胎盘的速度和从胎鼠体内消除的速度均较慢。与孕鼠相比, 胎鼠体内的环泊酚血药浓度较低, 其 c_{\max} 仅为孕鼠 c_{\max} 的 1/4, 说明环泊酚的胎盘透过率低, 胎鼠体内血药浓度远低于孕鼠。本研究中环泊酚在胎鼠与孕鼠中的 AUC 比值约为 0.45, 低于既往研究中丙泊酚在胎鼠与孕鼠中的 AUC 比值^[8], 说明环泊酚透过胎盘屏障到达胎儿体内的比例低于丙泊酚。

目前, 通常采用胎儿娩出时的 F/M 值来反映药物的胎盘转运情况^[9], 虽然单一时间点取血能反映药物在母体与胎儿体内的瞬时分配水平, 但是无法反映麻醉过程中药物在母体与胎儿体内不断变化的分布与转运情况^[10]。因此, 检测麻醉过程多个时间点的血药浓度并计算 F/M 值更能反映药物在母体与胎儿体内的分布与转运情况。本研究结果显示, 基于环泊酚在孕鼠体内先快速消除后缓慢消除和在胎鼠体内缓慢消除的特点, F/M 时间曲线呈先上升后缓慢下降的趋势。吕卓辰等^[8]研究发现, 丙泊酚在妊娠大鼠体内的 F/M 值为 0.2~2.1, 而本研究中环泊酚在孕鼠体内的 F/M 值为 0.16~0.84, 说明与丙泊酚相比, 环泊酚在孕鼠体内的胎盘透过率更低, 且环泊酚在胎鼠体内的血药浓度始终低于孕鼠体内的血药浓度。

综上所述, 环泊酚在孕鼠与胎鼠体内的药动学参数存在较大差异, 其虽能透过胎盘屏障, 但是在胎鼠体内的暴露量远低于孕鼠, 有望成为剖宫产理想的麻醉用药。但本研究仍存在一些不足之处:(1)虽然大鼠和人同属血绒毛膜型胎盘^[11~12], 但具体结构存在差异, 环泊酚在人体胎盘中的转运情况还需要进一步探究;(2)麻

醉常联用多种镇痛或镇静药物, 其他药物是否会影响环泊酚透过胎盘也还有待进一步探究。

参考文献

- [1] ARUMUGASAAMY N, ROCK K D, KUO C Y, et al. Microphysiological systems of the placental barrier[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 161/162: 161-175.
- [2] 袁爱武, 陈静, 李雪梅, 等. 异丙酚用于剖宫产的胎盘转移和对新生儿的影响[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(18): 1-3.
- [3] 张瑾, 陈亮, 姚淑萍, 等. 《中国产科麻醉专家共识(2017)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(2): 128-132.
- [4] GIN T, YAU G, CHAN K, et al. Disposition of propofol infusions for caesarean section[J]. Can J Anaesth, 1991, 38(1): 31-36.
- [5] American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia[J]. Anesthesiology, 2007, 106(4): 843-863.
- [6] 环泊酚临床应用意见专家小组, 刘进, 管向东, 等. 环泊酚临床应用指导意见: 2023[J]. 中华麻醉学杂志, 2023(7): 769-772.
- [7] 依托咪酯临床应用意见专家组, 邓小明, 曾因明, 等. 依托咪酯临床应用指导意见: 2023 版[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2024, 45(3): 225-232.
- [8] 吕卓辰, 许玲美, 檀琼, 等. 胎盘转运大鼠模型的改进及在丙泊酚研究中的应用[J]. 上海医学, 2014, 37(2): 131-134.
- [9] 马雯婷, 王晶晶, 王茜, 等. 药物胎盘转运模型的应用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(2): 209-212.
- [10] GENDRON M P, MARTIN B, ORAICHI D, et al. Health care providers' requests to teratogen information services on medication use during pregnancy and lactation[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(5): 523-531.
- [11] SHOJAEI S, ALI M S, SURESH M, et al. Dynamic placenta-on-a-chip model for fetal risk assessment of nanoparticles intended to treat pregnancy-associated diseases[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2021, 1867(7): 166131.
- [12] 张晓璐, 李金枝, 王丽, 等. 类器官及器官芯片技术在体外胎盘模型构建中的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(11): 1191-1197.

(收稿日期: 2024-12-14 修回日期: 2025-04-18)

(编辑: 唐晓莲)