

# UPLC-MS/MS 同时测定大鼠血浆中美沙酮、文拉法辛及其代谢物浓度与药动力学研究<sup>Δ</sup>

李 好\*,陈连国,尤玮玮(温州市人民医院药剂科,浙江 温州 325000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)11-1505-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.16

**摘 要** 目的:建立测定大鼠血浆中美沙酮和文拉法辛及其代谢产物浓度的方法并用于其药动力学研究。方法:大鼠血浆样品经乙腈沉淀蛋白后,以地西泮为内标,采用超高效液相色谱-串联质谱法测定。色谱柱为 Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>,流动相为乙腈-0.1% 甲酸(梯度洗脱),流速为 0.4 mL/min,柱温为 40 ℃,进样量为 2 μL。采用电喷雾电离源,以多反应监测方式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为  $m/z$  310.4→265.4(美沙酮)、 $m/z$  278.2→234.1[2-亚乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯烷(EDDP)]、 $m/z$  278.1→57.8(文拉法辛)、 $m/z$  263.9→57.9(*O*-去甲文拉法辛)、 $m/z$  285.1→193.1(内标)。取 8 只 SD 大鼠分别灌胃盐酸美沙酮 6 mg/kg、盐酸文拉法辛 10 mg/kg(每个药物各 4 只大鼠),分别于给药前及给药后 0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24 h 经尾静脉取血 0.3 mL 进样测定,采用 DAS 3.0 软件计算药动力学参数。结果:美沙酮、EDDP、文拉法辛和 *O*-去甲文拉法辛的质量浓度线性范围分别为 0.5~250 ng/mL( $r=0.999\ 7$ )、0.5~250 ng/mL( $r=0.999\ 2$ )、0.4~200 ng/mL( $r=0.999\ 9$ )、0.4~200 ng/mL( $r=0.999\ 9$ ),定量下限分别为 0.5、0.5、0.4、0.4 ng/mL;日内、日间 RSD 均小于 9.0%( $n=6$ );方法回收率分别为 94.20%~102.87%、90.93%~102.94%、92.95%~101.61%、90.33%~101.97%(RSD 均≤5.5%, $n=6$ );提取回收率分别为 85.90%~94.45%、85.97%~91.66%、87.97%~93.58%、88.53%~94.54%(RSD 均≤5.9%, $n=6$ );基质效应分别为 95.96%~97.78%、92.33%~97.40%、95.28%~97.71%、95.33%~95.74%(RSD 均≤4.9%, $n=3$ ); $t_{1/2}$  分别为(1.42±1.02)、(2.59±0.76)、(0.63±0.08)、(1.29±0.14) h; $c_{\max}$  分别为(52.21±5.42)、(25.68±3.45)、(52.64±2.29)、(47.63±13.09) μg/L;MRT<sub>0-24 h</sub> 分别为(3.55±0.21)、(3.98±0.41)、(1.44±0.21)、(2.01±0.17) h;AUC<sub>0-24 h</sub> 分别为(201.95±51.14)、(86.09±15.95)、(75.38±23.95)、(82.90±23.44) μg·h/L。结论:建立的方法专属性强、分离完全、快速灵敏,可用于同时测定美沙酮及文拉法辛及其代谢物的血药浓度及其在大鼠体内的药动力学研究。

**关键词** 超高效液相色谱-串联质谱;大鼠;美沙酮;文拉法辛;代谢产物;血药浓度;药动力学

## Simultaneous Determination of Methadone, Venlafaxine and Their Metabolites in Rat Plasma by UPLC-MS/MS and Pharmacokinetics Study

LI Hao, CHEN Lianguo, YOU Weiwei (Dept. of Pharmacy, Wenzhou People's Hospital, Zhejiang Wenzhou 325000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of methadone, venlafaxine and their metabolites in rat plasma, and to use it for the study of pharmacokinetic in rats. METHODS: UPLC-MS/MS method was adopted to determine plasma after precipitated with acetonitrile using diazepam as internal standard. The determination was performed on Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of acetonitrile-0.1% formic acid (gradient elution) at the flow rate of 0.4 mL/min. The column temperature was set at 40 ℃, and sample size was 2 μL. ESI was used for positive ion scanning by multiple reaction monitoring (MRM) mode. The ion pairs for quantitative analysis were  $m/z$  310.4→265.4(methadone),  $m/z$  278.2→234.1(EDDP),  $m/z$  278.1→57.8(venlafaxine),  $m/z$  263.9→57.9(*O*-desvenlafaxine),  $m/z$  285.1→193.1(internal standard). Eight SD rats were given methadone hydrochloride 6 mg/kg and venlafaxine hydrochloride 10 mg/kg intragastrically (4 rats for each drug); blood samples (0.3 mL) were collected from the tail vein before and 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 h after medication. Pharmacokinetic parameters were calculated by using DAS 3.0 software. RESULTS: The linear ranges of methadone, EDDP, venlafaxine and *O*-desvenlafaxine were 0.5-250 ng/mL( $r=0.999\ 7$ ), 0.5-250 ng/mL( $r=0.999\ 2$ ), 0.4-200 ng/mL( $r=0.999\ 9$ ), 0.4-200 ng/mL( $r=0.999\ 9$ ), respectively. The limits of quantitation were 0.5, 0.5, 0.4, 0.4 ng/mL. RSDs of intra-day and inter-day were all lower than 9.0% ( $n=6$ ). The method recoveries were 94.20%-102.87%, 90.93%-102.94%, 92.95%-101.61%, 90.33%-101.97% (RSD≤5.5%,  $n=6$ ). The extraction recoveries were 85.90%-94.45%, 85.97%-91.66%, 87.97%-93.58%, 88.53%-94.54% (RSD≤5.9%,  $n=6$ ). The matrix effects were 95.96%-97.78%, 92.33%-97.40%, 95.28%-97.71%, 95.33%-95.74% (RSD≤4.9%,  $n=3$ ). The pharmacokinetic parameters included that  $t_{1/2}$  were (1.42±1.02),

Δ 基金项目:温州市 2016 年公益性科技计划项目(No.Y20160543)

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0577-88059580。E-mail:lh1804@163.com

(2.59±0.76), (0.63±0.08), (1.29±0.14) h;  $c_{\max}$  were (52.21±5.42), (25.68±3.45), (45.68±2.29), (47.63±13.09) μg/L; MRT<sub>0-24 h</sub> were (3.55±0.21), (3.98±0.41),

(1.44 ± 0.21), (2.01 ± 0.17) h; AUC<sub>0-24 h</sub> were (201.95 ± 51.14), (86.092 ± 15.95), (75.38 ± 23.95), (82.90 ± 23.44) μg · h/L.

CONCLUSIONS: The method is specific, absolute separated, rapid and sensitive, and can be used for the simultaneous determination of methadone, venlafaxine and their metabolites in plasma and pharmacokinetics research.

KEYWORDS UPLC-MS/MS; Rat; Methadone; Venlafaxine; Metabolite; Plasma concentration; Pharmacokinetics

盐酸美沙酮(简称美沙酮)是一类μ阿片受体激动药,具有镇痛作用,被用于海洛因依赖脱毒和替代维持治疗<sup>[1]</sup>。盐酸美沙酮是目前发现的最为长效的阿片类镇痛药物,具有血药浓度较稳定、成瘾性小等优点,应用越来越广泛。但是,美沙酮也存在个体差异较大、与其他药物容易发生相互作用等缺点<sup>[2]</sup>。2-亚乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯烷(EDDP)是美沙酮的活性代谢产物,美沙酮在体内主要通过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP<sub>450</sub>)中的CYP3A4和CYP2B6去甲基化,代谢生成EDDP。文拉法辛是抗抑郁药物,属于5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取抑制剂(SNRI),是第二代非三环类抗抑郁药物,其安全性及患者的耐受性明显高于第一代抗抑郁药,与第三代抗抑郁药相当。*O*-去甲文拉法辛为其有效的活性代谢产物之一,也具有抗抑郁的作用。使用美沙酮维持治疗的患者,或者是使用美沙酮镇痛治疗的患者,往往会与抗抑郁药、抗人类免疫缺陷病毒药物等联用<sup>[3-4]</sup>,以降低患者在脱毒期间的抑郁、焦虑程度,但这些药物之间往往又会发生药物相互作用。

目前测定美沙酮和文拉法辛及其代谢产物的方法分别有高效液相色谱(HPLC)法、荧光吸收光谱法、紫外吸收光谱法等<sup>[5]</sup>,但均为单独测定,尚未见采用液-质联用法同时测定血浆中美沙酮和文拉法辛浓度的文献报道。故笔者建立同时测定美沙酮和文拉法辛及其代谢产物浓度的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法,并将其用于美沙酮和文拉法辛及其代谢物的含量检测及药动学初步研究。

## 1 材料

### 1.1 仪器

XEVO TQD UPLC-MS/MS 仪(美国 Waters 公司); AE 200-S 电子天平(浙江省科学器材进出口有限责任公司); QL-901 涡旋混合器(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司); Milli-Q Reference 超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

### 1.2 试剂

盐酸美沙酮对照品(美国 Mallinckrodt 公司,批号: P05077,纯度:99.5%); EDDP 对照品(加拿大 Toronto Research Chemicals 公司,批号: FN122109-01,纯度:99.5%); 盐酸文拉法辛对照品(美国 Sigma-Aldrich 公司,批号: 98236-68-4,纯度:98.0%); *O*-去甲文拉法辛对照品(美国 Sigma 公司,批号: 93398-62-8,纯度:98.0%); 地西洋(内标,南京苏耀建科技有限公司,批号: 171225-200903,纯度:99.0%); 乙腈、甲醇为色谱纯; 水为超纯

水;其余试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

健康成年 SD 大鼠 8 只, ♂, 体质量(257 ± 23) g, 由温州医科大学动物实验中心提供,实验动物生产合格证号: SCXK(浙)2014-0001。大鼠饲养于清洁级条件下,动物房室温维持在 24 ℃左右,湿度约为 60%~70%。于实验前一晚 8:00 开始禁食,禁食 12 h,不禁水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

2.1.1 美沙酮贮备液 精密称取美沙酮对照品 2.50 mg,用甲醇溶解于 10 mL 量瓶中,得质量浓度为 250 μg/mL 美沙酮贮备液。

2.1.2 EDDP 贮备液 精密称取 EDDP 对照品 10.00 mg,用甲醇溶解后转移至 25 mL 量瓶中,甲醇定容,得质量浓度为 400 μg/mL EDDP 贮备液。

2.1.3 文拉法辛贮备液 精密称取文拉法辛对照品 10.00 mg,置于 25 mL 量瓶中,用甲醇定容,得质量浓度为 400 μg/mL 文拉法辛贮备液。

2.1.4 *O*-去甲文拉法辛贮备液 精密称取 *O*-去甲文拉法辛对照品 5.00 mg,置于 25 mL 量瓶中,用甲醇定容,得质量浓度为 200 μg/mL *O*-去甲文拉法辛贮备液。

2.1.5 地西洋内标溶液 精确吸取 2.5 mg/mL 地西洋标准溶液 1 mL 于 25 mL 量瓶中,甲醇定容,得质量浓度为 100 μg/mL 地西洋甲醇溶液;精确吸取 100 μg/mL 地西洋甲醇溶液 1 mL 于 100 mL 量瓶中,甲醇定容,得质量浓度为 1 μg/mL 地西洋内标溶液。

### 2.2 色谱条件与质谱条件

2.2.1 色谱条件 色谱柱: Waters Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相: 乙腈(A)-0.1% 甲酸(B), 梯度洗脱(0~0.5 min, 35% A; 0.5~1 min, 35%~95% A; 1~2 min, 95% A; 2~3 min, 35% A); 流速: 0.4 mL/min; 柱温: 40 ℃; 进样量: 2 μL。

2.2.2 质谱条件 采用电喷雾电离源(ESI), 正离子模式检测。去溶剂化气体: 氮气; 流速: 1 000 L/h; 温度: 500 ℃; 离子源温度: 150 ℃; 碰撞气体: 氩气; 流速: 0.1 mL/min; 毛细管电压: 1 kV。用于定量分析的离子对为: *m/z* 310.4→265.4(美沙酮)、*m/z* 278.2→234.1(EDDP)、*m/z* 278.1→57.8(文拉法辛)、*m/z* 263.9→57.9(*O*-去甲文拉法辛)、*m/z* 285.1→193.1(地西洋)。

### 2.3 血浆样品处理方法

将保存于-80 ℃冰箱的血浆取出,置于室温下解冻。涡旋混匀,取 100 μL 血样于 1.5 mL 离心管中,加入

地西洋甲醇溶液(1 μg/mL)40 μL和乙腈200 μL沉淀蛋白,涡旋混匀2 min,以离心半径为10 cm,13 000 r/min离心10 min,取上清液100 μL于0.5 mL离心管中,加入100 μL超纯水稀释,涡旋混匀,进样测定。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 分别取大鼠空白血浆(不加内标)、空白血浆加美沙酮、EDDP、文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛,以及大鼠给药30 min后的血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.2.1”项下色谱条件进样分析。结果,美沙酮、EDDP、文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛和内标地西洋的出峰时间分别为1.66、1.58、1.37、1.19、1.79 min,且峰形良好,空白血浆对美沙酮及其代谢产物的检测无明显干扰,详见图1。美沙酮、文拉法辛及其代谢产物的质谱图见图2。虽然两者出峰时间相近,但是在其相应的离子通道里,各物质无相互干扰。

2.4.2 线性范围与定量下限考察 准确移取美沙酮、EDDP、文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛标准贮备液200、125、100、200 μL置于10 mL量瓶中,甲醇定容,得到美沙酮、EDDP、文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛质量浓度为5 μg/mL的混合作液Ⅰ。将该混合作液依次用甲醇稀释,配成质量浓度为10、20、100、200、500、1 000、2 000、5 000 ng/mL的美沙酮、EDDP混合作液Ⅱ;质量浓度为8、16、80、160、400、800、1 600、4 000 ng/mL的文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛混合作液Ⅱ。准确移取各混合作液Ⅱ各5 μL,依次加入到8份100 μL的大鼠空白血浆中,得到美沙酮、EDDP终质量浓度为0.5、1、5、10、25、50、100、250 ng/mL;文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛终质量浓度为0.4、1.8、4、8、20、40、80、200 ng/mL的系列标准溶液,按“2.3”项下方法处理后,进样测定,记录色谱图。以血浆中待测物质量浓度为横坐标(*x*),待测物与内标的峰面积比值为纵坐标(*y*)进行线性回归,得美沙酮、EDDP、文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛回归方程分别为 $y=0.006\ 5x+0.012\ 3(r=0.999\ 7)$ , $y=0.013\ 8x+0.039\ 9(r=0.999\ 2)$ , $y=0.013\ 4x+0.023\ 1(r=0.999\ 9)$ ; $y=0.01x+0.006\ 5(r=0.999\ 9)$ ,美沙酮、EDDP的线性范围为0.5~250 ng/mL,文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛为0.4~200 ng/mL,定量下限(信噪比>10)分别为0.5、0.5、0.4、0.4 ng/mL。

2.4.3 精密度、稳定性、重复性、准确度及基质效应考察 按相关要求进行操作。结果,美沙酮、EDDP、文拉法辛、*O*-去甲文拉法辛的日内(*n*=6)、日间(*n*=6)精密度的RSD均小于9.0%;方法回收率分别为94.20%~102.87%、90.93%~102.94%、92.95%~101.61%、90.33%~101.97%(RSD≤5.5%,*n*=6);提取回收率分别为85.90%~94.45%、85.97%~91.66%、87.97%~93.58%、88.53~94.54%(RSD≤5.9%,*n*=6);基质效应分别为95.96%~97.78%、92.33%~97.40%、95.28%~97.71%、95.33%~95.74%(RSD≤4.9%,*n*=3)。稳定

性试验[室温放置0、4、12 h,进样器(4 ℃)中放置0、4、12 h,−80 ℃冻存1周、2周和4周和室温下反复冻融3次]峰面积的RSD<10.0%(*n*=3)。均符合相关要求。

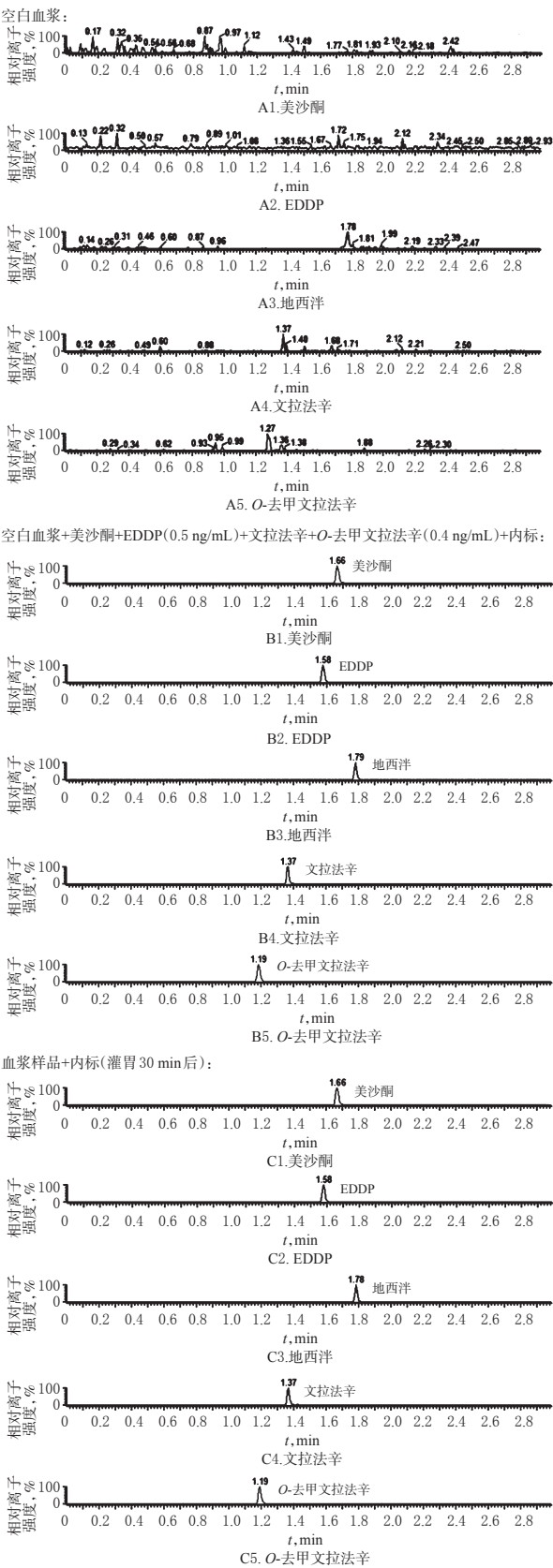


图1 超高效液相色谱图  
Fig 1 UPLC chromatogram



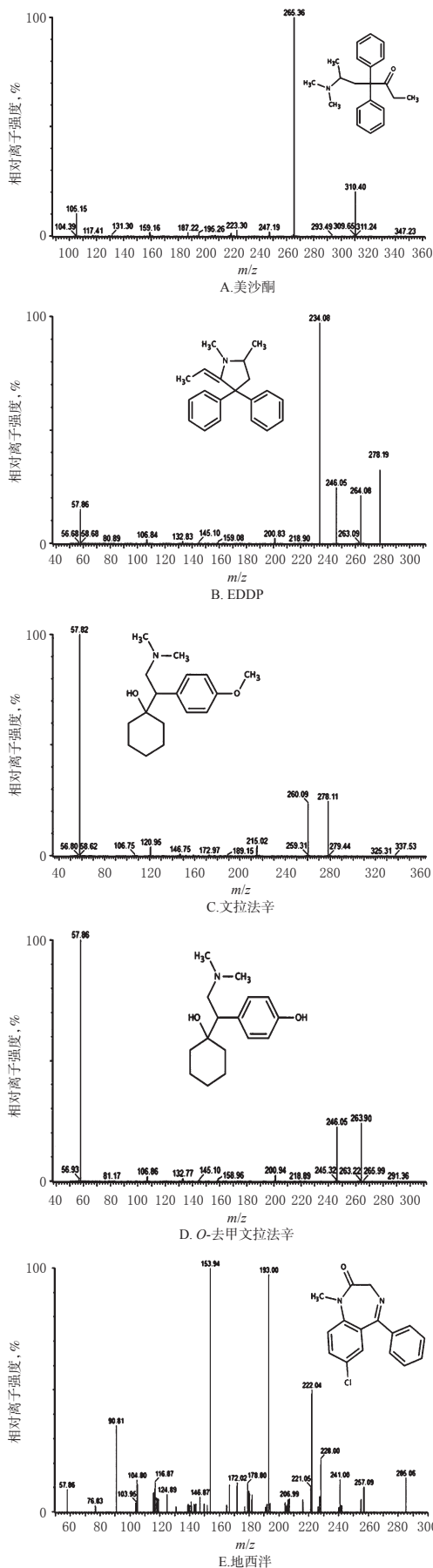


图2 正离子模式扫描质谱图

Fig 2 Positive ion mode scanning mass spectra

## 2.7 药动学研究

8只SD大鼠分别灌胃盐酸美沙酮6 mg/kg、盐酸文拉法辛10 mg/kg(溶剂均为超纯水),每组4只,给药剂量按临床常用剂量换算。分别于给药前及给药后0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24 h经尾静脉取血0.3 mL置于1.5 mL EP管中,以离心半径为10 cm,13 000 r/min离心10 min,取血浆,−80 ℃冷冻保存。

取大鼠血浆,按“2.3”项下方法处理后,按“2.2.1”项下条件进样测定。得到美沙酮、EDDP、文拉法辛、O-去甲文拉法辛的药-时曲线,详见图3。采用DAS 3.0药动学软件计算药动学参数,结果见表1。

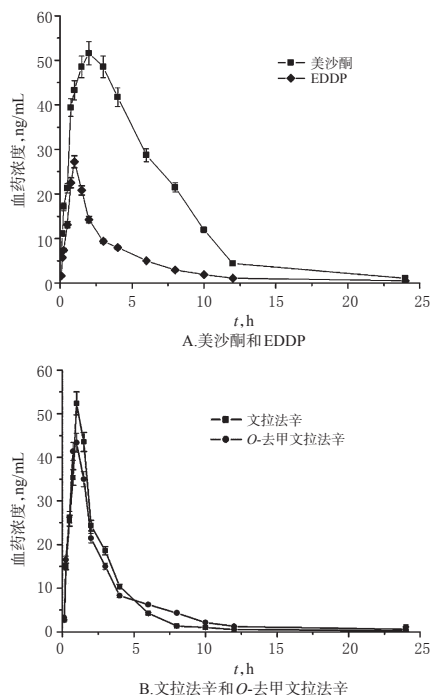


图3 药-时曲线图

Fig 3 Plasma concentration-time curves

表1 药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

Tab 1 Pharmacokinetic parameters( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

| 药动学参数                            | 美沙酮            | EDDP          | 文拉法辛           | O-去甲文拉法辛       |
|----------------------------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| AUC <sub>0-24 h</sub> , μg/(L·h) | 201.95 ± 51.14 | 86.09 ± 15.95 | 75.38 ± 23.95  | 82.90 ± 23.44  |
| MRT <sub>0-24 h</sub> , h        | 3.55 ± 0.21    | 3.98 ± 0.41   | 1.44 ± 0.21    | 2.01 ± 0.17    |
| t <sub>1/2</sub> , h             | 1.42 ± 1.02    | 2.59 ± 0.76   | 0.63 ± 0.08    | 1.29 ± 0.14    |
| t <sub>max</sub> , h             | 1.12 ± 0.43    | 0.78 ± 0.38   | 0.60 ± 0.22    | 0.55 ± 0.21    |
| CL/F, L/(h·kg)                   | 31.93 ± 15.15  | 71.13 ± 9.88  | 142.10 ± 46.42 | 129.83 ± 43.78 |
| c <sub>max</sub> , μg/L          | 52.21 ± 5.42   | 25.68 ± 3.45  | 52.64 ± 2.29   | 47.63 ± 13.09  |

## 3 讨论

美沙酮和抗抑郁药有联用指征<sup>[6]</sup>,美沙酮和文拉法辛联合用药可减少戒断症状<sup>[7]</sup>。文拉法辛治疗可能延长或者降低抑郁伴发阿片类物质依赖患者的复发时间或复发率,改善其抑郁症状<sup>[8]</sup>。文拉法辛能增强美沙酮的镇痛作用,二者合用具有协同作用<sup>[9]</sup>。但二者协同的详细机制尚待进一步研究,理论上二者可联用于临床复合麻醉和癌痛的镇痛治疗,并可减少成瘾性镇痛药的用量,消除患者紧张焦虑情况,减少不良反应的发生,但其

实际的临床疗效还有待进一步的观察和验证<sup>[9]</sup>。

美沙酮除为 $\mu$ 阿片受体激动药外,也有一定的5-羟色胺再摄取抑制作用,故也有一定的抗抑郁作用<sup>[10]</sup>。文拉法辛是通过同时抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取而发挥作用。当美沙酮与5-羟色胺再摄取抑制剂联用时,若不及时调整剂量,可能会导致5-羟色胺综合征的发生。已有文献报道,在合用美沙酮、环丙沙星和文拉法辛后,患者可发生5-羟色胺综合征<sup>[11]</sup>。另有文献报道,个别患者在联用美沙酮、舍曲林和文拉法辛后,亦发生了5-羟色胺综合征<sup>[10]</sup>。美沙酮的心脏毒性是其严重不良反应之一,包括QT间隙延长、尖端扭转型心律失常等<sup>[12]</sup>。美沙酮的代谢主要与CYP3A4、CYP2B6等有关<sup>[13]</sup>。当这些药物代谢酶的诱导剂或抑制剂与美沙酮联用时,可使美沙酮的血药浓度发生变化。特别是联用抑制剂,可使美沙酮血药浓度上升,可致QT间隙延长和尖端扭转型心律失常的发生率增加。还有些药物,本身所引发的不良反应也包括QT间隙延长,如胺碘酮、红霉素、氟哌啶醇、特非那定、文拉法辛等<sup>[14]</sup>。当这些药物与美沙酮联用时,在QT间隙的延长发生率增加的同时,延长的时间也会增加,进而导致尖端扭转型心律失常的发生。当美沙酮与其他药物合用时,应注意是否有药效上的协同作用,或者是否有药动学上的相互作用发生,以免影响美沙酮的血药浓度。

在前期试验中,笔者先以乙腈-水为流动相,考察了二者多个体积比的分析效果,但峰形均拖尾严重。之后发现在流动相中加入0.1%的甲酸可以提高灵敏度和改善峰形<sup>[15]</sup>。由于文拉法辛为碱性物质,梯度洗脱中可在流动相的水相中加入酸,所以加入0.1%甲酸后,峰形得到改善,减少了拖尾现象,并且增加了检测的灵敏度和精密度,提高了分离能力。因此本研究以乙腈和0.1%甲酸作为流动相。另,本试验采用地西洋作为内标物。采用内标法可更进一步减少检测干扰和系统误差。血浆样品处理是方法学建立的重要步骤,本研究采用乙腈沉淀血浆蛋白的方法处理样品,方法简单、用时较短,且萃取率高。

综上所述,本研究建立的UPLC-MS/MS法可同时测定美沙酮与文拉法辛及其代谢产物的含量,且该法具有专属性高、分离完全、检测时间快的特点,可用于美沙酮与文拉法辛的血药浓度检测,以及为进一步研究美沙酮与文拉法辛及其代谢产物在大鼠体内的药动学提供依据。

## 参考文献

- [1] MARIENFELD C, ROSENHECK RA. Psychiatric services and prescription fills among veterans with serious mental illness in methadone maintenance treatment[J]. *Dual Diagn J*, 2015, 11(2): 128-135.
- [2] PETER A, DEMARIA JR. Methadone drug interactions [J]. *Journal of Maint Addic*, 2008, 2(3): 69-74.
- [3] WANG M, MAO WW, ZHANG LL, et al. Methadone

maintenance therapy and HIV counseling and testing are associated with lower frequency of risky behaviors among injection drug users in China[J]. *Subst Use Misuse*, 2015, 50(1): 15-23.

- [4] SCHREIBER S, BARAK Y, HOSTOVSKY A, et al. Interaction of different antidepressants with acute and chronic methadone in mice, and possible clinical implications[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(4): 598-604.
- [5] 贾晶莹, 张梦琪, 桂雨舟, 等. 液相色谱-串联质谱法同时测定7种抗抑郁类和5种抗精神病类药物的血药浓度[J]. *中国药物应用与监测*, 2010, 7(5): 272-275.
- [6] PEDRELLI P, IOVIENO N, VITALI M, et al. Treatment of major depressive disorder and dysthymic disorder with antidepressants in patients with comorbid opiate use disorders enrolled in methadone maintenance therapy: a meta-analysis[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(5): 582-586.
- [7] FADAEI-KENARSARY M, FARBOOD Y, TAGHI SM, et al. Effects of venlafaxine & methadone alone and in combination with spontaneous morphine withdrawal syndrome & pain sensation in rats[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2016, 6(1): 21-28.
- [8] 张莉, 石元洪, 李毅. 文拉法辛治疗阿片类药物依赖伴抑郁患者复发的影响[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2015, 24(3): 193-196.
- [9] 何巧燕. 文拉法辛对美沙酮镇痛作用的影响[J]. *山西职工医学院学报*, 2005, 15(1): 1-2.
- [10] MARTINEZ TT, MARTINEZ DN. A case of serotonin syndrome associated with methadone overdose[J]. *Proc West Pharmacol Soc*, 2008, 51: 42-44.
- [11] LEE J, FRANZ L, GOFORTH HW. Serotonin syndrome in a chronic-pain patient receiving concurrent methadone, ciprofloxacin, and venlafaxine[J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(6): 638-639.
- [12] LUSETTI M, LICATA M, ENRICO S, et al. Therapeutic and recreational methadone cardiotoxicity[J]. *J Forensic Leg Med*, 2016. DOI: 2016.01.016. Epub 2016 Jan 25.
- [13] CRETOL S, DEGLON JJ, Besson J, et al. ABCB1 and cytochrome P<sub>450</sub> genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80(6): 668-681.
- [14] UCHIDA M, ANDREA ES, BIEDERMAN JH, et al. A systematic evaluation of the QTc interval and antidepressants in youth: an electronic health record study[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2015, 36(6): 434-439.
- [15] 乔丽曼, 王豪, 楼旦. 超高效液相-质谱法检测人血浆中格列美脲和氟西汀及其代谢产物[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(18): 1873-1876.

(收稿日期: 2017-09-06 修回日期: 2018-04-08)

(编辑: 刘明伟)