

# 右美托咪定的器官保护作用研究进展<sup>△</sup>

陈倩<sup>\*</sup>, 顾健腾<sup>#a</sup>, 鲁开智<sup>#b</sup> (第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2385-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.31

**摘要** 目的:了解 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体( $\alpha_2$ 受体)激动药右美托咪定(DEX)对机体各器官保护作用的研究进展。方法:通过查阅2008—2013年PubMed、Medline等数据库中有关DEX对脑、心、肺、肾等器官的保护作用的文献,并进行归纳和总结。结果:DEX激动 $\alpha_2$ 受体后通过抗交感、抑制细胞炎症和凋亡、抑制氧化应激反应、激活细胞保护信号通路等多种途径对重要脏器如脑、心脏、肺脏和肾脏发挥保护作用。结论:DEX具有多器官保护作用,但尚需更多、更细致的研究以使其更安全、有效地应用于临床。

**关键词**  $\alpha_2$ 肾上腺素能受体;激动药;右美托咪定;器官保护

$\alpha_2$ 肾上腺素能受体( $\alpha_2$ 受体)是G蛋白耦联受体家族中的成员之一,具有G蛋白受体的一般生物学特性,存在于机体多个部位,包括神经系统突触前后膜、血管及其他平滑肌、胃肠道与肾脏等,可通过调节机体内源性儿茶酚胺释放从而调控机体诸多重要生理功能。右美托咪定(DEX)是新一代 $\alpha_2$ 受体激动药,对 $\alpha_2$ 受体具有高选择性,能发挥镇静、镇痛、抗焦虑、阻滞交感神经等作用,广泛应用于临床麻醉、重症监护及术后镇静,近期有关DEX所具有的潜在器官保护效应正成为研究热点<sup>[1]</sup>。为进一步探究DEX的脏器保护作用及机制,笔者查阅并归纳了2008—2013年PubMed、Medline等数据库中有关DEX

对脑、心、肺、肾等器官的保护作用的文献,并对DEX的器官保护作用研究进展进行了综述。

## 1 脑保护作用

脑干蓝斑核是脑内 $\alpha_2$ 受体最密集的区域,是大脑内负责调节觉醒与睡眠的关键部位,又是下行延髓去甲肾上腺素能通路的起源,其在伤害性神经递质调控中起着重要作用,是DEX的主要作用靶点<sup>[2]</sup>。DEX的脑保护作用是由Hoffman WE等<sup>[3]</sup>首先提出的。他们在实验中发现,大鼠脑缺血前30 min腹腔注射不同浓度(10~100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的DEX,能显著降低血浆中的儿茶酚胺浓度,减轻神经元损害;应用 $\alpha_2$ 受体拮抗药阿替美唑

## 3 讨论

### 3.1 方法和色谱柱的选择

离子色谱法具有快速方便、灵敏度高、选择性好<sup>[6]</sup>等优点,主要用于检测能溶于水并有一定离解度的化合物,可以弥补液相色谱、气相色谱法对离子型药物分析的不足。丙戊酸钠能溶于水,在强碱性条件下能够电离生成丙戊酸根离子,因此本文选用阴离子交换色谱柱进行分离。

### 3.2 淋洗液的选择

丙戊酸钠为弱酸盐,水溶液中离解度弱,在强碱性溶液中以阴离子形态存在,因此应选用较强的碱为淋洗液,而且对在阴离子交换色谱柱上弱保留的一元羧酸,可用淋洗强度弱的稀 $\text{OH}^-$ <sup>[7]</sup>,因此,本文选用KOH溶液作为淋洗液。在筛选淋洗液浓度时,发现当KOH溶液浓度为40 mmol/L时,丙戊酸根离子出峰时间过快,与辅料峰无法分离,而且随着KOH溶液浓度的降低,丙戊酸根离子的出峰延长;但当KOH溶液浓度降低至10 mmol/L时,丙戊酸根与辅料峰达到基线分离,故选此作为淋洗液的浓度。

### 3.3 抑制电流的选择

抑制电流的作用是消除淋洗液背景电导的干扰,其选择原则为在保证灵敏度的前提下,尽量选择最小的抑制电流:抑制电流过大,被测物峰变小;抑制电流过小,背景电导干扰无法消除,基线噪音大,被测物峰也变小。笔者通过不断尝试,最终确定抑制电流为20 mA。

笔者建立的测定丙戊酸钠片含量的离子色谱法,与传统的双相酸碱滴定法相比,专属性强、工作环境清洁、灵敏度高、结果准确,可用于丙戊酸钠片的质量控制。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:75.
- [2] 周莉华, 涂琼, 梅步云. HPLC法测定人血清中丙戊酸钠的浓度[J]. 中国药房, 2011, 22(26):2 441.
- [3] 李顺炜, 毛名扬, 李国忠. 改进的柱前衍生-高效液相色谱法测定人血中丙戊酸钠[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(8):713.
- [4] 李舸远, 蔡美明, 王玉. 原子吸收光谱法测定丙戊酸钠缓释片中钠的含量[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(6):587.
- [5] 杨少芳, 张华年, 徐华. 高效毛细管气相色谱法测定片剂中丙戊酸钠含量[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(5):434.
- [6] 刘英, 李茜. 离子色谱在抗生素药物分析中的应用[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(1):179.
- [7] 牟世芬, 刘克纳. 离子色谱方法及应用[M]. 北京:化学工业出版社, 2000:87-88.

(收稿日期:2014-04-18 修回日期:2014-05-15)

<sup>△</sup>基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81272068)

<sup>\*</sup>硕士研究生。研究方向:麻醉药物的器官保护作用。电话:023-65423270。E-mail:tulipchen@163.com

<sup>#a</sup>通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向:麻醉药物器官保护分子机制。电话:023-68765366。E-mail:gjt1976@163.com

<sup>#b</sup>通信作者:主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:肝肺综合征。电话:023-65423270。E-mail:lukaizhi2010@163.com

则会抵消 DEX 的作用。尽管大量实验研究证明了 DEX 的脑保护作用,但其中的确切机制依然不明。目前的观点认为,DEX 对缺血性脑的保护作用机制主要表现在以下几个方面。

### 1.1 调节体内儿茶酚胺释放

脑缺血缺氧可导致脑组织释放大量的儿茶酚胺,过多儿茶酚胺会打破脑组织的代谢平衡,影响脑组织正常血流,加重脑缺血缺氧程度,产生正反馈恶性循环。此外,脑缺血时过多儿茶酚胺代谢增加了有神经毒性的自由基生成,从而抑制儿茶酚胺的氧化脱氨作用使过氧化氢( $H_2O_2$ )生成减少,最终进一步加重脑组织损伤。DEX 可有效降低中枢儿茶酚胺生成,减轻儿茶酚胺对脑组织的损伤作用。脑缺血时血浆中的儿茶酚胺水平与神经功能有明显的相关性,在脑缺血实验动物模型中,缺血后给予低剂量 DEX 并维持其稳定的血浆浓度,可减轻大鼠齿状回和海马由于缺血缺氧后引起的神经元凋亡<sup>[4]</sup>。

亦有部分学者对 DEX 调节机体儿茶酚胺浓度从而保护神经系统的看法持怀疑态度。有研究显示,构建大鼠在体脑缺血再灌注模型,在缺血前给予 DEX 可抑制机体血浆中的儿茶酚胺浓度升高,但对大脑中的儿茶酚胺浓度变化无明显影响<sup>[5]</sup>。因此,DEX 的脑保护作用有可能不是通过抑制神经释放儿茶酚胺来实现的。

### 1.2 调节中枢谷氨酸盐释放

谷氨酸盐是一种兴奋性神经递质,能使神经元过度兴奋而死亡。海马大锥体细胞上有很多谷氨酸盐受体。当脑缺血时,谷氨酸盐释放,兴奋受体,激活脂肪酶和蛋白激酶,引起神经元损伤。实验表明,DEX 可通过激活 $\alpha_2$ 受体,呈剂量依赖性抑制由钾通道抑制剂 4-氨基吡啶引起的谷氨酸释放,亦可通过抑制细胞外螯合钙和囊泡运输抑制剂洛霉素 A 影响谷氨酸的释放<sup>[6]</sup>。促细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂可阻止 DEX 抑制谷氨酸释放。因此,DEX 是在大脑皮层的神经末端抑制谷氨酸释放的,且这种效应与抑制压力敏感性钙通道和有丝裂原活化蛋白激酶激活有关。此外,DEX 能在不影响 $\gamma$ -氨基丁酸水平的情况下有效降低海马组织内谷氨酸盐和还原型谷胱甘肽/丙二醛的水平,减少癫痫持续发作的次数和时间<sup>[7]</sup>。

### 1.3 抗凋亡作用

脑缺血损伤与抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤因子 2(Bcl-2)、泛素蛋白连接酶 2 等减少以及凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、p53 基因等过度表达有关。DEX 对脑缺血再灌注的保护作用,可能在于其能增加海马中抗凋亡蛋白生成和减少促凋亡蛋白生成。Zhu YM 等<sup>[8]</sup>的实验证明,预先给予 DEX,可显著减轻因小鼠大脑中动脉闭塞引起的大脑半球缺血再灌注损伤而导致的脑梗死和脑水肿,同时也能减少大脑皮层和海马 CA1 区的神经元凋亡。这种作用是通过激活胞外信号调控激酶 1/2(ERK1/2)和磷酸肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶(Akt)信号通路以及下游的糖原合成激酶-3 $\beta$ 磷酸化实现的。Dahmani S 等<sup>[9]</sup>也证明,DEX 可通过激动 $\alpha_2$ 受体,促进黏着斑激酶(FAK)磷酸化,减少半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)表达,从而增强神经细胞的生存能力。FAK 磷酸化引起 PI3K/Akt 信号通路激活在细胞生长、增殖和生存中扮演一个关键的角色,DEX 通过激活 $\alpha_2$ 受体引起 FAK 磷酸化从而激活 PI3K/Akt 信号通路在细胞抗损伤、凋亡过程中起到重要作用。

此外,DEX 对创伤性脑外伤亦有保护作用。在 Schoeler M 等<sup>[10]</sup>的实验中,通过建立 C57/6J 小鼠海马机械性损伤模型,给予不同剂量的 DEX 后,发现其可剂量依赖性地保护海马细胞。这种保护作用呈 U 型曲线,以 1  $\mu$ mol/L 剂量的保护作用最强,这种作用与激活 ERK1/2 信号通路和减轻脑组织炎症反应相关。

## 2 心脏保护作用

最近研究证实,DEX 可通过激活心肌上 $\alpha_2$ 受体从而有效减轻心肌缺血再灌注损伤<sup>[11]</sup>。不论是在体还是离体大鼠心脏缺血再灌注损伤模型,使用 DEX 预处理都具有心肌保护作用。其机制可能是 DEX 与心肌 $\alpha_2$ 受体结合,激活 PI3K/Akt 和 MEK1-2-ERK1/2 信号通路,促进心肌细胞存活及提高内皮细胞一氧化氮合酶水平,从而改善心肌功能,减少梗死面积。DEX 也具有抗心律失常作用。心律失常是心脏事件高风险患者术后的常见并发症,血浆中的儿茶酚胺含量剧增是重要原因之一。Chrysostomou C 等<sup>[12]</sup>研究表明,对于先天性心脏病患者术后发生的房性或交界性心动过速,使用 DEX 能控制心率或使其转复到窦性心律。在兔“获得性长 QT 综合征”模型中,DEX 被认定可减少室性心动过速的发生率,这种作用可能是由于 DEX 抑制中枢交感神经的同时,直接抑制心脏去甲肾上腺素释放和激活迷走神经引起乙酰胆碱释放引起的<sup>[13]</sup>。Yoshitomi O 等<sup>[14]</sup>证实,DEX 可显著降低因心肌缺血再灌注引起的室性心律失常,并且这种作用是直接作用于心肌而非通过中枢神经系统介导的。此外,在全身麻醉时,由于喉镜和气管导管的插入可刺激交感神经系统使血液中儿茶酚胺含量增加从而引发强烈的心血管反应,如高血压、心动过速甚至严重的心律失常。而在麻醉时给予 DEX,可在不降低心肌氧耗的情况下降低外周血管阻力,降低平均动脉压和肺毛细血管楔压,减少血液中儿茶酚胺浓度,以降低其有害刺激,从而明显减轻插管带来的血流动力学影响<sup>[15]</sup>。

在 Biccard BM 等<sup>[16]</sup>的一项包含 840 例患者、20 个实验组的 Meta 分析中,探讨了 DEX 对成人围术期死亡率和心血管并发症的影响。文献显示, $\alpha_2$ 受体激动药可提高手术患者心排出量、降低心血管手术死亡率及非致命性心肌梗死和心肌缺血发生率。尤其在心脏手术中,能明显减轻心肌缺血和心肌梗死的发生率。但是,手术期间的低血压和心动过缓的发生率有所增加。为此,研究者总结出 DEX 的心脏保护作用主要体现在以下 3 个方面:(1)抑制中枢蓝斑核去甲肾上腺素神经活性,从而抑制交感神经兴奋,降低血液中的儿茶酚胺水平,降低心脏负荷,减少心肌耗氧;同时,延长舒张期灌注时间,增加左室冠脉血流,减少心肌乳酸释放,显著提高心肌抗缺血缺氧能力。(2)在缺血再灌注前给予 DEX,能激活 PI3K/Akt 和 MEK1-2-ERK1/2 信号通路,减轻因缺血再灌注引起的凋亡和炎症反应,产生心脏保护作用。(3)DEX 可抑制中枢交感神经,降低血浆中的儿茶酚胺浓度,同时直接抑制心脏去甲肾上腺素释放,从而减少心脏事件高风险患者心律失常的发生。

然而,Mimuro S 等<sup>[17]</sup>的实验却对 DEX 的心肌保护作用提出了质疑。他们对小鼠心肌进行缺血再灌注损伤时发现,DEX 在不改变血流动力学和冠脉血流的情况下会增加心肌梗死面积,且这种作用可以被 $\alpha_2$ 受体拮抗药育亨宾所拮抗。因此,他们认为,冠脉血管对 DEX 不产生应答,DEX 并不能增加冠脉血流或提高心肌氧供,且激活 $\alpha_2$ 受体后还增加了心肌梗死面积。虽然这类持反对意见的文章报道甚少,但也需引起医务工作者的足够重视。因此,DEX 的心脏保护作用还需进行更深入的研究与探讨。

## 3 肺保护作用

DEX 作用于脑蓝斑核中的 $\alpha_2$ 受体,不仅参与调节镇静、催眠,而且可能参与呼吸的调节。不同于阿片类药物,DEX 在实现其镇静、催眠、镇痛作用的同时基本不引起呼吸抑制。正常志愿者给予 DEX 后的呼吸类似于自然睡眠呼吸,进行人工辅助呼吸的患者给予 DEX 可明显降低患者高碳酸血症的发生,

降低呼吸抑制阈值和呼吸暂停次数,以及维持良好的分钟通气量<sup>[18]</sup>。

在ICU,相比阿片类、苯二氮草类药物或异丙酚,DEX可在患者进行插管与拔管时维持良好的氧饱和度,并且已成功用于因患者情绪激动导致拔管失败和需要接受无创通气的情绪焦躁的患者<sup>[19]</sup>。

Gu J等<sup>[20]</sup>的最近研究表明,DEX可通过激活 $\alpha_2$ 受体依赖和非依赖双重机制减轻肾脏缺血再灌注导致的远端肺损伤。Geze S等<sup>[21]</sup>的实验表明,在气腹前给予DEX可明显减少肺组织缺血修饰性白蛋白的产生和减少中性粒细胞浸润,从而减轻因气腹引起的肺损伤。机械通气可诱导肺损伤,尤其是高潮气量通气模式(HVT),而给予高剂量DEX后能明显改善HVT模式下的肺炎症反应,减少肺水肿发生<sup>[22]</sup>。同时,由于DEX可减少唾液和呼吸道分泌物的产生,进一步增强了其在气道管理中的作用。

#### 4 肾保护作用

$\alpha_2$ 受体广泛分布于肾近端、远端小管和肾周围血管。 $\alpha_2$ 受体激活可通过减轻肾脏交感作用而抑制抗利尿激素分泌和促进心房利钠肽释放,从而减少利尿药用量、增加尿量和尿钠排泄。动物实验表明,使用DEX可明显改善小鼠肾脏缺血再灌注损伤<sup>[23]</sup>。其机制可能是通过激动 $\alpha_2$ 受体激活pAkt信号通路,抑制肾脏细胞凋亡,下调Toll样受体4(TLR4)蛋白表达以及血清高迁移率族蛋白1(HMGB1)的水平,减轻氧糖消耗诱导的肾小管上皮细胞损伤起到肾保护作用。Si Y等<sup>[24]</sup>的试验表明,DEX的肾保护作用也与其激活Janus激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路有关。

实际上,DEX不仅仅是单纯的 $\alpha_2$ 受体激动药,其亦可结合咪唑啉受体,而这些受体分布在大脑、肾脏和胰腺等器官中。Tsutsui H等<sup>[25]</sup>报道指出,DEX激动咪唑啉受体后可完全抑制由于肾缺血再灌注引起的肾交感神经兴奋,减轻血浆中的儿茶酚胺水平,从而减轻肾损伤。

#### 5 其他

在脓毒症大鼠模型中,DEX通过抑制中枢交感兴奋,减少单核细胞和巨噬细胞产生的细胞因子、降低炎症反应,从而改善低血压和酸中毒,提高大鼠生存率<sup>[26]</sup>。丙二醛是脂质过氧化反应的终产物,过氧化反应所引起的细胞膜损伤是不可逆的。DEX可降低卵巢缺血再灌注损伤时MDA增加所引起的细胞不可逆损伤<sup>[27]</sup>。DEX对大鼠睾丸扭转引起的缺血再灌注损伤亦具有保护作用<sup>[28]</sup>。此外,DEX还通过 $\alpha_2$ 受体和百日咳毒素-敏感性三磷酸鸟苷-结合蛋白通路抑制胰岛素分泌<sup>[29]</sup>。

#### 6 结语

DEX的抗交感兴奋、抗炎、抗凋亡作用拓展了 $\alpha_2$ 受体激动药在临床上的应用范围,多器官保护作用也越来越受到人们的关注,使其在诸多领域的临床实践中显示出更大的应用价值。尤其在神经保护和心脏保护中,DEX已显示出其独特的优越性。但目前针对DEX的用药剂量及用药时间及DEX与麻醉药物的相互作用等问题,研究者们仍有不同的观点,尚需更多、更细致的研究以使其应用更安全、更有效。

#### 参考文献

[1] Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(4):457.  
[2] Seong HO, Sung B, Haeng SS, et al. Dexmedetomidine-induced contraction of isolated rat aorta is dependent on extracellular calcium concentration[J]. *Korean J Anesthe-*

*siol*, 2012, 63(3):253.

[3] Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat: reversal by the  $\alpha_2$ -adrenergic antagonist atipamezole[J]. *Anesthesiology*, 1991, 75(2):328.  
[4] Eser O, Fidan H, Sahin O, et al. The influence of dexmedetomidine on ischemic rat hippocampus[J]. *Brain Res*, 2008(1 218):250.  
[5] Farag E, Argalious M, Sessler DI, et al. Use of  $\alpha_2$ -agonists in neuroanesthesia: an overview[J]. *Ochsner J*, 2011, 11(1):57.  
[6] Chiu KM, Lin TY, Lu CW, et al. Inhibitory effect of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by  $\alpha_2$  adrenoceptor agonist dexmedetomidine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670(1):137.  
[7] Kan MC, Wang WP, Yao GD, et al. Anticonvulsant effect of dexmedetomidine in a rat model of self-sustaining status epilepticus with prolonged amygdala stimulation[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 543:17.  
[8] Zhu YM, Wang CC, Chen L, et al. Both PI3K/Akt and ERK1/2 pathways participate in the protection by dexmedetomidine against transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Brain Res*, 2013(1 494):1.  
[9] Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, et al. Characterization of the postconditioning effect of dexmedetomidine in mouse organotypic hippocampal slice cultures exposed to oxygen and glucose deprivation[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(2):373.  
[10] Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury[J]. *BMC Neurol*, 2012(12):20.  
[11] Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1 822(4):537.  
[12] Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, et al. Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5):1 514.  
[13] Tsutsui K, Hayami N, Kunishima T, et al. Dexmedetomidine and clonidine inhibit ventricular tachyarrhythmias in a rabbit model of acquired long QT syndrome[J]. *Circ J*, 2012, 76(10):2 343.  
[14] Yoshitomi O, Cho S, Hara T, et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs[J]. *Shock*, 2012, 38(1):92.  
[15] Lee JH, Kim H, Kim HT, et al. Comparison of dexmedetomidine and remifentanyl for attenuation of hemodynamic responses to laryngoscopy and tracheal intubation[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 63(2):124.  
[16] Biccard BM, Goga S, de Beurs J. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(1):4.

# 喜树碱及其衍生物定性定量分析方法的研究进展<sup>Δ</sup>

秦庆芳<sup>1\*</sup>, 粟本超<sup>2#</sup>(1.广西柳州食品药品检验所, 广西柳州 545006; 2.广西生态工程职业技术学院, 广西柳州 545004)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2388-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.32

**摘要** 目的:为喜树碱及其衍生物的进一步研究提供参考。方法:以“喜树碱”“衍生物”等组合作为关键词,查阅1989年1月至2014年2月中国知网、ScienceDirect等数据库中关于喜树碱及其衍生物测定方法的相关文献,对常用的3种测定方法进行归纳和总结。结果与结论:喜树碱及其衍生物的定性定量分析方法主要有液相色谱-质谱联用(LC-MS)法、高效液相色谱(HPLC)法和薄层色谱扫描(TLCS)法。LC-MS法多用于喜树碱类药的药动力学研究和痕量分析,在药动力学研究方面,有取代HPLC法的趋势,其缺点是仪器价格昂贵。HPLC法多用于测定喜树植物中喜树碱的含量,是目前常量分析中应用最广泛一种方法,其也可用于药动力学研究和痕量分析,但灵敏度不及LC-MS法。TLCS法因准确度不及前二者,故应用较少,偶尔用于常量分析。

**关键词** 喜树碱;定量分析;液相色谱-质谱联用法;高效液相色谱法;薄层扫描法

喜树碱(CPT)是一种植物性抗癌药,因其具有特殊的抗癌作用机制和良好的广谱抗癌活性而得到了广泛的研究。研究者一方面通过对CPT活性位点进行改性,制备了大量的CPT小分子衍生物;另一方面,通过共价键或非共价键作用将CPT固定在药物载体上,制成多功能载药体系<sup>[1-2]</sup>。目前,国外上市的CPT类药主要有伊立替康(CPT-11)、拓扑替康和贝洛替康,我国自主研发的羟基喜树碱(HCPT)也已于1996年在国内上市

市并应用于临床<sup>[3]</sup>。近年来,研究者们对CPT及其衍生物的含量测定方法及药动力学进行了一系列研究,有关CPT类药的定性定量分析方法主要有液相色谱-质谱联用(LC-MS)法、高效液相色谱(HPLC)法、薄层色谱扫描(TLCS)法等,但尚未见关于CPT及其衍生物的定性定量分析方法的综述报道。为此,本文以“喜树碱”“衍生物”等组合作为关键词,查阅1989年1月至2014年2月中国知网、ScienceDirect等数据库中关于CPT

- [17] Mimuro S, Katoh T, Suzuki A, *et al.* Deterioration of myocardial injury due to dexmedetomidine administration after myocardial ischaemia[J]. *Resuscitation*, 2010, 81(12): 1714.
- [18] Zhao LH, Shi ZH, Yin NN, *et al.* Use of dexmedetomidine for prophylactic analgesia and sedation in delayed extubation patients after craniotomy: a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14(1):251.
- [19] Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu-antagonists[J]. *Anesthesiol Clin*, 2011, 29(4):587.
- [20] Gu J, Chen J, Xia P. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(10):1272.
- [21] Geze S, Cekic B, Imamoğlu M. Use of dexmedetomidine to prevent pulmonary injury after pneumoperitoneum in ventilated rats[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2012, 22(5):447.
- [22] Yang CL, Tsai PS, Huang CJ. Effects of dexmedetomidine on regulating pulmonary inflammation in a rat model of ventilator-induced lung injury[J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2008, 46(4):151.
- [23] Gu J, Sun P, Zhao H, *et al.* Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Crit Care*, 2011, 15(3):153.
- [24] Si Y, Bao H, Han L, *et al.* Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1):141.
- [25] Tsutsui H, Sugiura T, Hayashi K, *et al.* Moxonidine prevents ischemia reperfusion-induced renal injury in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 603(1/3):73.
- [26] Hofer S, Stepan J, Wagner T, *et al.* Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis[J]. *Crit Care*, 2009, 13(1):11.
- [27] Kurt A, Ingeç M, Isaoglu U, *et al.* An investigation about the inhibition of acute ischemia/reperfusion damage by dexmedetomidine in rat ovarian tissue[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(3):222.
- [28] Hanci V, Erol B, Bektaş S, *et al.* Effect of dexmedetomidine on testicular torsion detorsion damage in rats[J]. *Urol Int*, 2010, 84(1):105.
- [29] Kodera SY, Yoshida M, Dezaki K, *et al.* Inhibition of insulin secretion from rat pancreatic islets by dexmedetomidine and medetomidine, two sedatives frequently used in clinical settings[J]. *Endocr J*, 2013, 60(3):337.

(收稿日期:2013-09-27 修回日期:2013-12-22)

Δ 基金项目:2008年广西教育厅科学技术研究项目(No. 200809MS127);2012年广西教育厅高等教育教学改革工程项目(No. 2012JCA363)

\* 副主任药师。研究方向:食品药品检测与质量标准。电话:0772-2608059。E-mail:465764508@qq.com

# 通信作者:副教授。研究方向:植物的提取和分离。电话:0772-2725050。E-mail:353443788@qq.com