

- pollen by high shear technique coupled with high-performance counter-current chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2012, 35(5/6): 625-632.
- [44] SHI S, MA Y, ZHANG Y, et al. Systematic separation and purification of 18 antioxidants from *Pueraria lobata* flower using HSCCC target-guided by DPPH-HPLC experiment [J]. *Sep Purif Technol*, 2012(89): 225-233.
- [45] WYBRANIEC S, STALICA P, JERZ G, et al. Separation of polar betalain pigments from cacti fruits of *Hylocereus polyrhizus* by ion-pair high-speed countercurrent chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(41): 6890-6899.
- [46] HU R, LU Y, DAI X, et al. Screening of antioxidant phenolic compounds in Chinese Rhubarb combining fast counter-current chromatography fractionation and liquid chromatography/mass spectrometry analysis [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(11): 1595-1603.
- [47] LU Y, PAN Y, BERTHOD A. Using the liquid nature of the stationary phase in counter-current chromatography V. The back-extrusion method [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1189(1/2): 10-18.
- [48] LU Y, MA W, HU R, et al. Rapid and preparative separation of traditional Chinese medicine *Evodia rutaecarpa* employing elution-extrusion and back-extrusion counter-current chromatography: Comparative study [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(19): 4140-4146.
- [49] ITO Y, MA Y. pH-zone-refining countercurrent chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1996, 753(1): 1-36.
- [50] ITO Y. pH-zone-refining counter-current chromatography: Origin, mechanism, procedure and applications [J]. *J Chromatogr A*, 2013, 1271(1): 71-85.
- [51] FANG L, LIU Y, YANG B, et al. Separation of alkaloids from herbs using high-speed counter-current chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2011, 34(19): 2545-2558.
- [52] WEISZ A, MAZZOLA E P, MURPHY C M, et al. Preparative separation of isomeric sulfophthalic acids by conventional and pH-zone-refining counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 966(1): 111-118.
- [53] MA Y, ITO Y. Recent advances in peptide separation by countercurrent chromatography [J]. *Anal Chim Acta*, 1997, 352(1): 411-427.
- [54] YU Q, TONG S, YAN J, et al. Preparative separation of quaternary ammonium alkaloids from *Corydalis yanhusuo* WT Wang by pH-zone-refining counter-current chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2011, 34(3): 278-285.
- [55] TONG S, ZHENG Y, YAN J, et al. Preparative enantioseparation of  $\beta$ -blocker drugs by counter-current chromatography using dialkyl l-tartrate as chiral selector based on borate coordination complex [J]. *J Chromatogr A*, 2012(1263): 74-83.

收稿日期: 2013-09-18

## HPLC-MS/MS 在药物代谢和药理学筛选中的应用

王海荣<sup>1,2</sup>, 张兰桐<sup>1</sup>(1.河北医科大学药学院, 石家庄 050017; 2.石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050035)

**摘要:** 目的 本综述简要介绍先导化合物优化阶段, HPLC-MS/MS 应用于药物代谢和药理学(DMPK)中筛选一系列新的化学实体。方法 查阅有关文献, 进行分析总结。结果 HPLC-MS/MS 在支持体内或体外试验以及定性分析, 如代谢物鉴定等方面均有广泛应用。结论 液质联用已成为 DMPK 筛选强有力且必不可少的分析手段。

**关键词:** 药物代谢和药理学; 药物开发; 高效液相色谱-质谱联用; 药理学

中图分类号: R917.101 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)05-0634-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.031

### HPLC-MS/MS in Drug Metabolism and Pharmacokinetic Screening

WANG Hairong<sup>1,2</sup>, ZHANG Lantong<sup>1</sup>(1.School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2.Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** This review summarizes application of high performance liquid chromatography coupled to a tandem mass spectrometer(HPLC-MS/MS) methodology in drug metabolism and pharmacokinetic screens for a series of new chemical entities during the lead optimization stages. **METHODS** Relevant literatures were consulted, analysis and summary were made. **RESULTS** The HPLC-MS/MS methods were widely used to support both *in vitro* and *in vivo* experiments and for the qualitative assays, such as metabolite identification. **CONCLUSION** HPLC-MS/MS is a powerful and indispensable analytical tool in drug metabolism and pharmacokinetic screening.

**KEY WORDS:** DMPK; drug development; HPLC-MS/MS; pharmacokinetics

基金项目: 国家科技重大专项课题(2009ZX09313-003, 2009ZX09102-140)

作者简介: 王海荣, 女, 硕士生, 工程师 Tel: (0311)85901715 E-mail: wel\_lw@163.com \*通信作者: 张兰桐, 男, 博导, 教授 Tel: (0311)86266419 E-mail: zhanglantong@263.net

药物研发阶段导致候选药物失败的一个主要因素是药物代谢和药动学(DMPK)。为了降低前导药物在研发阶段的淘汰率,制药公司在新药研发的早期阶段就已经着手于 DMPK 筛选。因此,候选药物类药性的快速评估对加速其成功进入研发阶段是十分重要的。建立一种快速的筛选方法,高通量的高效液相色谱联合质谱应用于药物分析就显得尤为必要了<sup>[1-5]</sup>。笔者综述了液质联用方法在 DMPK 筛选中的应用,强调了该领域中新的应用和未来趋势。

## 1 HPLC-MS/MS 技术进展

### 1.1 高通量 HPLC-MS/MS

液质联用系统基于其固有的选择性通常既不需要繁琐的样品预备过程也不需要很长的色谱运行时间来避免基质干扰,并可减少色谱分析时间来提高样品通量。一般来说,对于小分子分析,在串联质谱检测法之前,有 4 种常用的方法可达到更快的高效液相色谱周期:微型柱、整体柱、高压和高温液质方法。

Hsieh 等<sup>[6]</sup>采用微柱液质联用色谱法进行血浆样品中候选药物的定量分析,结果表明,在分析准确度方面与标准柱液质联用色谱法相当,但在样品通量的液质联用分析方面却可提供 4 倍于其速度的结果。Zhou 等<sup>[7]</sup>采用整体柱 HPLC-MS/MS 高通量分析方法快速测定了人血浆中药物及其代谢物,总分析时间<1.5 min。随着药动学在新药研发中作用的变化,即参与到药物的发现阶段,发展高通量的药代筛选技术已经开始受到普遍重视。

### 1.2 直接进样 HPLC-MS/MS

采用 HPLC-MS/MS,蛋白样品一步制备通常足够满足小分子测定。这种单一的纯化步骤要求不仅能防止反相色谱 HPLC 柱堵塞,而且能避免离子源污染,减少质谱中基质离子化抑制。直接进样 HPLC-MS/MS 可避免在样品制备时潜在的人为误差。Stanley 等<sup>[8]</sup>、Kuklenyik 等<sup>[9]</sup>、Hurtado-Sánchez 等<sup>[10]</sup>、Yang 等<sup>[11]</sup>开发了一些直接进样 HPLC-MS/MS,在分析柱之间加一个萃取柱进行沉淀蛋白,用于血浆或尿液中药物及其代谢物的筛选。Kwon 等<sup>[12]</sup>应用单一混合功能柱 HPLC-MS/MS 直接注射系统,可用于同时测定化合物及其代谢物。这种方法将未处理的样品直接注入一个混合功能柱,用于样品的提取和待测物分离。单柱直接进样 HPLC-MS/MS 被进一步应用于自动化检

测候选药物的血浆稳定性,而避免了传统的繁琐且费时的样品处理程序。这个程序用一个恒温自动进样器作为恒温箱并联合直接进样 HPLC-MS/MS。来自几种含待测化合物的未处理血浆样本可直接按顺序注入混合功能柱进行在线去蛋白和色谱分析。设定一定的时间周期为进样间隔时间。每次进样循环后待测物的峰值响应被重复监测,这与每个血浆样本的连续孵育时间周期相关。

López-Serna 等<sup>[13]</sup>采用 TFC-LC-ESI-MS/MS 测定水中 58 种药物及 19 种代谢物和降解产物,方法准确度高、灵敏度高,具有高通量、简便易行等特点。

### 1.3 并联 HPLC-MS/MS

HPLC-MS/MS 基于其固有的选择性和灵敏度,可同时测定具有相同保留时间的多个组分。并联 HPLC-MS/MS 是一个不破坏样品完整性的高通量方法。并联 HPLC-MS/MS 系统在药动学(pharmacokinetics, PK)分析支持药物方面性能显著,来自 2 个 HPLC 系统的流出物被合并流入同一串联质谱仪,使高通量 HPLC-MS/MS 分析事半功倍。这项技术仅限于非同分异构化合物的分析。对并联 HPLC-MS/MS 系统进行改进,样品在单次色谱运行时间内,以特定间隔平行交替进样到 2 个分析柱,使得包含 2 种不同化学实体或同系列待测物的分析成为可能。为进一步加速分析,使用交叉进样技术的概念被推广到多重并联 LC-MS,并被应用于定量。Livesay 等<sup>[14]</sup>采用交叉进样到 4 个柱子的方法实现了 3 倍的样品通量,从而使质谱连续监测色谱窗口。这个并联系统首次使用了电脑控制的色谱时间窗,将得到的窗口置入 HPLC 时间表从而使通量放大。

### 1.4 采用双离子接口的 HPLC-MS/MS

HPLC 和 MS 之间引入大气压离子化接口使得 LC-MS 应用呈指数增长。小分子的定性和定量分析中,电喷射离子化(electrospray ionization, ESI)和大气压化学离子化(atmospheric pressure chemical ionization, APCI)在 HPLC-MS/MS 系统的离子接口设计方面占主导地位。ESI 通常产生小的碎片,在正离子和负离子模式下,分子量范围较宽的极性化合物分别形成质子化和非质子化的分子。与 ESI 相反,APCI 产生大约 1 500 Da 的低极性的化合物离子。大气压光化电离子源(atmospheric-pressure photoionization, APPI)是一种相对新型的离子接口,是制药领域一种可替代离子源。在

HPLC-MS/MS 系统中没有一种通用离子源能涵盖所有目标化合物。ESI 一般能分析约 80% 的新化学实体, APPI 和 APCI 最适于非极性化合物分析, 而 ESI 最适于极性化合物。新仪器的开发产生了联合的离子源, 如在线 HPLC-MS/MS 的 APCI/ESI 和 APPI/APCI 离子源<sup>[15-17]</sup>。在单一分析中, ESI/APCI 离子源通过变换电极可使在线 ESI 和 APCI 扫描切换。

每个离子化方法可使用单独的调节参数来自优化。仪器单元在正常的扫描间隔周期内可随时在 2 个离子化方法和电极间切换。这些新的联合离子源通过消除离子源硬件转换、离子源优化和重复分析的必要而减少样品分析时间。

## 2 用于化合物筛选的 HPLC-MS/MS

新化合物的命运常取决于 PK 参数。在药物发现过程的早期阶段进行代谢稳定性检测, 对于淘汰代谢性质不良的化合物、指导先导化合物修饰、降低药动学研究成本及周期等至关重要。在 PK 领域需要开发一种能够同时监测生物样本中宽范围的候选化合物及其代谢物的 HPLC-MS/MS。对于大多数 HPLC-MS/MS 分析, 建议维持待测物适当的色谱保留, 以避免任何可能的离子抑制和质谱接口问题。Yang 等<sup>[18]</sup>采用 LC-MS/MS(ESI<sup>+</sup>)测定大鼠血浆中脱氧鬼臼毒素, 并进行大鼠药动学研究。Zou 等<sup>[19]</sup>采用 LC-MS/MS 进行牛蒡子苷元的大鼠药动学研究。Yang 等<sup>[20]</sup>采用 LC-MS/MS 进行金佛草提取物倍半萜内酯的大鼠药动学研究。Bao 等<sup>[21]</sup>采用色谱-四极杆串联线性离子阱质谱(LIT)进行 20(S)-原人参二醇的药动学研究。

## 3 用于快速代谢物筛选的 HPLC-MS/MS

动物样本中新化合物潜在代谢物的早期识别是药物发现的一个重要方面。了解可能生物转化位置为药物化学家进一步结构修饰、合成代谢稳定性的提高、更好毒理性质的类药候选化合物提供依据, 如果代谢物比所给化合物更有效, 则合成出更高活性的先导物。然而, 体内样本中代谢物鉴定并非易事, 因为这些微量级的生物转化产物存在大量的内源性化合物<sup>[22-23]</sup>。因此, 代谢物鉴定技术发展在加速先导物优化过程中起关键的作用。串联质谱包含很多扫描技术, 如母离子扫描, 中性丢失和子离子扫描, 可提供小分子结构的补充信息。三重四极杆(QqQ)是一种串联质谱, 常用于进行产物扫描、母离子扫描和中性丢失扫

描模式, 用于结构确证, 痕量组分定量的选择性反应监测(SRM)。QqQ 质谱是用于 PK 分析和药物代谢定性研究最普遍的仪器。QqQ 质谱主要的缺点是其相对 LIT 的低扫描率, 限制了在同一色谱运行中同时进行 MS/MS 实验的数量。Li 等<sup>[24]</sup>采用 HILIT 质谱以更快地捕获扫描速度进行多重 MS/MS 扫描, 测定了可替宁在大鼠血浆和脑组织中的 3 种主要代谢物。

混合四极杆线性离子阱(QqLIT)结合 QqQ 和 LIT 的特点, 在同一系统下提高了支持 DMPK 研究的性能。通过 QqLIT 技术, 在四极杆碰撞单元中发生碰撞诱导离解(CID), 碎片离子在 LIT 模式中被捕获和分析, 多个试验同时进行, 不需要在不同的 MS 模块重复运行而损失大量的灵敏度。考虑到体内样品中同时绘制量变曲线和定量所给予先导化合物及其代谢物, 常规选择合并 HPLC 和 QqLIT 串联质谱。Hopfgartner 等<sup>[25]</sup>采用(±)ESI 结合 IDA 及靶向分析, 快速筛选药物的代谢物并进行了定性及定量分析, 对 QTRAP 型串联质谱仪进行了功能评价。Lavoie 等<sup>[26]</sup>采用色谱-四极杆串联 LIT 对甲苯噻嗪进行大鼠肝微粒体中的体外代谢定量分析。Yao 等<sup>[27]</sup>采用混合三重四极杆线性离子阱质谱仪, 以 MIM 方式对肝微粒体孵育物中氯氮平和对乙酰氨基酚的氧化代谢产物进行了快速的定性分析。Huang 等<sup>[28]</sup>采用混合三重四极杆线性离子阱质谱仪进行了吡嗪酮及其类似物的体外代谢稳定性分析。Roux 等<sup>[29]</sup>采用线性 UPLC 串联四极离子 trap-Orbitrap 质谱仪对人体尿代谢组和 384 个代谢物进行鉴定。Song 等<sup>[30]</sup>采用 HPLC-QTRAP 质谱仪对卵叶远志酮 F 及其苷元体外代谢物进行了鉴定。HPLC-MS/MS 技术在分离和鉴定结构多样代谢物中起关键作用。使用 LC/MS 数据采集和分析一体化的自动化软件将极大地加速代谢物确证过程。

## 4 结论

新药成功通过临床前和临床研究阶段很大程度上依赖于 DMPK。DMPK 筛选是通过一系列体内体外先导优化试验, 提供改善新化学实体类药性的方法。探索新的色谱方法学选择并准确分析各种新化学实体, 从而提供高效的 DMPK 信息。高分辨率 HPLC-MS/MS 联用以其卓越的分析线性、灵敏度和选择性监测药物及相关化合物有巨大的开发潜能。大多数情况下, HPLC-MS/MS 在

复杂生物样本中很少甚至没有来自内源物的色谱干扰。这使得缩短色谱时间以便直接进样和更高的样本通量成为可能。色谱柱技术的发展使得手性和非手性分离用于处理多样化 NCEs。HPLC-MS/MS 技术快速、灵敏、易于自动控制, 在支持 DMPK 筛选中是药物候选物定量和定性分析的有效手段。

串联质谱检测在现代制药行业 DMPK 领域已全部取代 UV 或其他技术。HPLC-MS/MS 技术将作为 DMPK 筛选生物分析方法的主流。正在研究适于更多 NCEs 的通用 API 接口, 并寻找策略以缓解更快样品分析周期的要求。HPLC-MS/MS 仪器的创新将不仅提高通量, 而且提高代谢物结构确证的成功率。建立新的 HPLC-MS/MS 主要关注的是出现基质电离抑制问题<sup>[31-33]</sup>。基质效应依赖于电离源、样品制备、处理待测物以及色谱条件。为了得到高质量的结果, 除基质效应外, 也需要评估其他的要素, 如色谱峰形、拖尾、通道间干扰、非线性响应、代谢物和内源干扰。

## REFERENCES

- [1] HSIEH Y, KORFMACHER W A. Increasing speed and throughput when using HPLC-MS/MS systems for drug metabolism and pharmacokinetic screening [J]. *Curr Drug Metab*, 2006, 7(5): 479-489.
- [2] NISSEN W. The Encyclopedia of Mass Spectrometry [M]. Vol 8. Elsevier Science Ltd, 2006.
- [3] MASUDA Y, KANAYAMA N, MANITA S, et al. Development and validation of bioanalytical methods for imidafenacin(KRP-197/ONO-8025) and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 853(1/2): 70-79.
- [4] HOU P, ZENG Y, MA B, et al. A fast, sensitive, and high-throughput method for the simultaneous quantitation of three ellagitannins from *Euphorbia Pekinensis Radix* in rat plasma by ultra-HPLC-MS/MS [J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(15): 2544-2551.
- [5] MIDTTUN Ø, KVALHEIM G, UELAND P M. High-throughput, low-volume, multianalyte quantification of plasma metabolites related to one-carbon metabolism using HPLC-MS/MS [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(6): 2009-2017.
- [6] HSIEH Y, DUNCAN C J, LEE S, et al. Comparison of fast liquid chromatography/tandem mass spectrometric methods for simultaneous determination of cladribine and clofarabine in mouse plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(2): 492-497.
- [7] ZHOU S, ZHOU H, LARSON M, et al. High-throughput biological sample analysis using on-line turbulent flow extraction combined with monolithic column liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(15): 2144-2150.
- [8] STANLEY S M, WEE W K, LIM B H, et al. Direct-injection screening for acidic drugs in plasma and neutral drugs in equine urine by differential-gradient LC-LC coupled MS/MS [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 848(2): 292-302.
- [9] KUKLENYIK P, BAKER S E, BISHOP A M, et al. On-line solid phase extraction-high performance liquid chromatography-isotope dilution-tandem mass spectrometry approach to quantify *N,N*-diethyl-*m*-toluamide and oxidative metabolites in urine [J]. *Anal Chim Acta*, 2013(787): 267-273.
- [10] HURTADO-SÁNCHEZ M C, ROMERO-GONZÁLEZ R, RODRÍGUEZ-CÁCERES M I, et al. Rapid and sensitive on-line solid phase extraction-ultra high performance liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry analysis of pesticides in surface waters [J]. *J Chromatogr A*, 2013(1305): 193-202.
- [11] YANG X Q, YANG C X, YAN X P. Zeolite imidazolate framework-8 as sorbent for on-line solid-phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography for the determination of tetracyclines in water and milk samples [J]. *J Chromatogr A*, 2013(1304): 28-33.
- [12] KWON W, KIM J Y, SUH S, et al. Rapid and simple determination of psychotropic phenylalkylamine derivatives in urine by direct injection liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(1): 88-95.
- [13] LÓPEZ-SERNA R, PETROVIĆ M, BARCELÓ D. Direct analysis of pharmaceuticals, their metabolites and transformation products in environmental waters using on-line TurboFlow™ chromatography liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2012(1252): 115-129.
- [14] LIVESAY E A, TANG K, TAYLOR B K, et al. Fully automated four-column capillary LC-MS system for maximizing throughput in proteomic analyses [J]. *Anal Chem*, 2008, 80(1): 294-302.
- [15] BOS S J, VAN LEEUWEN S M, KARST U. From fundamentals to applications: recent developments in atmospheric pressure photoionization mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2006, 384(1): 85-99.
- [16] HIMMELSBACH M. 10 years of MS instrumental developments impact on LC-MS/MS in clinical chemistry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012 (883/884): 3-17.
- [17] SHORT L C, HANOLD K A, CAI S S, et al. Electrospray ionization/atmospheric pressure photoionization multimode source for low-flow liquid chromatography/mass spectrometric analysis [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(10): 1561-1566.
- [18] YANG Y, CHEN Y, ZHONG Z Y, et al. Validated LC-MS/MS assay for quantitative determination of deoxypodophyllotoxin in rat plasma and its application in pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013(88): 410-415.
- [19] ZOU Q, GU Y, LU R, et al. Development of an LC/MS/MS method in order to determine arctigenin in rat plasma: its application to a pharmacokinetic study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(9): 1123-1128.
- [20] YANG X, SU J, HE Y, et al. Simultaneous determination of three sesquiterpene lactones from *Herba Inula* extract in rat plasma by LC/MS/MS and its application to pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012(903): 40-45.
- [21] BAO Y, WANG Q, TANG P. Lithium adduct as precursor ion for sensitive and rapid quantification of 20 (*S*)-protopanaxadiol in rat plasma by liquid chromatography/quadrupole linear ion trap mass spectrometry and application to rat

- pharmacokinetic study [J]. *J Mass Spectrom*, 2013, 48(3): 399-405.
- [22] SANTOS-FANDILA A, ZAFRA-GÓMEZ A, BARRANCO A, et al. Quantitative determination of neurotransmitters, metabolites and derivatives in microdialysates by UHPLC-tandem mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2013(114): 79-89.
- [23] NASSAR A E, LEE D Y. Novel approach to performing metabolite identification in drug metabolism [J]. *J Chromatogr Sci*, 2007, 45(3): 113-119.
- [24] LI P, BECK W D, CALLAHAN P M, et al. Quantitation of cotinine and its metabolites in rat plasma and brain tissue by hydrophilic interaction chromatography tandem mass spectrometry (HILIC-MS/MS) [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012(907): 117-125.
- [25] HOPFGARTNER G, HUSSER C, ZELL M. Rapid screening and characterization of drug metabolites using a new quadrupole-linear ion trap mass spectrometer [J]. *J Mass Spectrom*, 2003, 38(2): 138-150.
- [26] LAVOIE D S, PAILLEUX F, VACHON P, et al. Characterization of xylazine metabolism in rat liver microsomes using liquid chromatography-hybrid triple quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(7): 882-888.
- [27] YAO M, MA L, DUCHOSLAV E, et al. Rapid screening and characterization of drug metabolites using multiple ion monitoring dependent product ion scan and postacquisition data mining on a hybrid triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometer [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23(11): 1683-1693.
- [28] HUANG J, BATHENA S P, ALNOUTI Y. Metabolite profiling of praziquantel and its analogs during the analysis of *in vitro* metabolic stability using information-dependent acquisition on a hybrid triple quadrupole linear ion trap mass spectrometer [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2010, 25(5): 487-499.
- [29] ROUX A, XU Y, HEILIER J F, et al. Annotation of the human adult urinary metabolome and metabolite identification using ultra high performance liquid chromatography coupled to a linear quadrupole ion trap-Orbitrap mass spectrometer [J]. *Anal Chem*, 2012, 84(15): 6429-6437.
- [30] SONG Y, YANG X, JIANG Y, et al. Characterization of the metabolism of sibiricaxanthone F and its aglycone *in vitro* by high performance liquid chromatography coupled with Q-trap mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012(70): 700-707.
- [31] GOSETTI F, MAZZUCCO E, ZAMPIERI D, et al. Signal suppression/enhancement in high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(25): 3929-3937.
- [32] AHMAD S, KALRA H, GUPTA A, et al. HybridSPE: A novel technique to reduce phospholipid-based matrix effect in LC-ESI-MS Bioanalysis [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2012, 4(4): 267-275.
- [33] GHOSH C, SHINDE C P, CHAKRABORTY B S. Influence of ionization source design on matrix effects during LC-ESI-MS/MS analysis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012(893/894): 193-200.

收稿日期: 2013-10-24

## 茶碱类平喘药不良反应文献的回顾性分析

赵斌, 解学超\*, 王振华, 魏开惠(潍坊市中医院药学部, 山东 潍坊 261041)

**摘要:** 目的 探讨茶碱类平喘药不良反应(ADR)的特点及相关因素, 为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性研究方法, 利用“中国期刊全文数据库(CNKI)”, “中文科技期刊数据库(VIP)”, “万方数据库(Wanfang)”, 对 1978 年—2013 年国内公开报道的茶碱类平喘药所致的 132 例 ADR 进行统计分析。结果 132 例 ADR 患者中男性 78 例(60%), 女性 52 例(40%)。氨茶碱最高 107 例(81.06%), 临床主要表现为神经精神系统损害、消化系统损害、心血管系统损害等。结论 临床医师、药师应了解茶碱类平喘药 ADR 的规律和特点, 加强其应用监测。本研究可为临床茶碱类平喘药的 ADR 预防和治疗提供参考。

**关键词:** 茶碱类平喘药; 不良反应; 文献; 数据库; 回顾性分析

中图分类号: R974.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)05-0638-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.032

### Retrospective Analysis of the Adverse Drug Reaction Induced by Theophylline Drugs

ZHAO Bin, XIE Xuechao\*, WANG Zhenhua, WEI Kaihui(Weifang Traditional Chinese Medicine Hospital, Weifang 261041, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the features and contributing factors of adverse drug reaction(ADR) induced by theophylline drugs and provide rational use of drugs in clinic. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on 132

作者简介: 赵斌, 男, 硕士, 药师 Tel: (0536)8190023 E-mail: zhaobin.pumc@gmail.com  
Tel: (0536)8190023 E-mail: wfzyyxb@126.com

\*通信作者: 解学超, 男, 副主任中药师