

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)11-1041-02

## 荧光检测异丙酚血药浓度

路丽华<sup>1</sup> 张惠<sup>2</sup> 高蓉<sup>1</sup> 尉琳琳<sup>1</sup> 吴红<sup>1</sup> 李晓晔<sup>1</sup>(第四军医大学<sup>1</sup> 药理学化学教研室,<sup>2</sup>口腔医院麻醉科 陕西 西安 710033)

### Fluorescence detection of propofol drug concentration in plasma

LU Li-Hua<sup>1</sup> ZHANG Hui<sup>2</sup> GAO Rong<sup>1</sup> WEI Lin-Lin<sup>1</sup> WU Hong<sup>1</sup>, LI Xiao-Ye<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Chemistry, School of Pharmacy, <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Stomatological Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** AIM: To study the use of fluorescence detection in determining the propofol drug concentration in plasma. **METHODS:** Buffer solution of phosphoric acid and cyclohexane-tertbutanol were added to plasma samples with different propofol concentration. After being vibrated, the samples were centrifugated. The upper-clear solution was taken to determine the fluorescence intensity. The fluorescence detective excitation waves and emission waves were 265 nm and 310 nm respectively. **RESULTS:** Between the propofol concentrations and the fluorescence intensities, there was a good linear relationship in the range of 0.1 – 15.0 mg/L ( $r=0.9997$ ). The average recovery was more than 95%. The relative standard deviation (RSD) of intra-day and inter-day assays were all less than 3%. **CONCLUSION:** The method is sample, accurate and sensitive for determining drug concentration of propofol in plasma.

**【Keywords】** propofol; drug concentration in plasma; fluorescence detection; pharmacokinetics

**【摘要】**目的 探讨异丙酚血药浓度测定的荧光检测方法。方法 在含异丙酚的人体血浆样品中加入磷酸缓冲液及环己烷/正丁醇, 振荡、离心, 取上清液测荧光强度(激发波长 $\lambda_{ex}=265$  nm, 发射波长 $\lambda_{em}=310$  nm)。结果 异丙酚标准液在浓度为0.1~15.0 mg/L的范围内, 其荧光强度与质量浓度间具有线性关系( $r=0.9997$ )。异丙酚的平均加样回收率大于95%, 日内和日间RSD均小于3%。结论 该方法简便、准确、灵敏度高, 可用于临床异丙酚血药浓度检测。

收稿日期 2005-01-20; 修回日期 2005-03-20

基金项目 国家自然科学基金(30300456)

通讯作者: 李晓晔。Tel. (029) 83374473 Ext. 8006 Email. huaxue@fmmu.edu.cn

作者简介: 路丽华(1979-), 女(汉族), 河北省唐县人。助理实验师。

Tel. (029) 83374473 Ext. 8012 Email. ghlulu@fmmu.edu.cn

【关键词】异丙酚; 血药浓度; 荧光法; 药代动力学

【中图分类号】R971.2 【文献标识码】A

### 0 引言

异丙酚是一种新型短效静脉麻醉药。具有起效快、作用时间短等优点<sup>[1]</sup>, 是临床应用较为广泛的麻醉药之一<sup>[2]</sup>。杜文力等<sup>[3]</sup>报道多用高氯酸沉降法和甲醇沉降血清蛋白提取法测定异丙酚浓度, 但回收率均偏低(低于86%)。而国外采用衍生法提高回收率, 但步骤繁琐<sup>[4]</sup>。该药具有 $\pi$ 共轭结构, 具有较强的荧光特性。为了满足药代动力学研究的需要, 我们以环己烷、正丁醇作为提取液, 研究并建立了一种简便、灵敏的荧光法来测定异丙酚的血药浓度, 回收率可达95%以上。

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择男性健康志愿者8名, 平均年龄(20.9±0.79)岁, 平均体质量(60.2±3.76)kg, 受试前接受健康检查均正常。异丙酚通过TCI靶控系统进行静脉输注, 靶控效应室浓度分别设定为1.5, 2.5和3.0 mg/L, 当到达每个设定的浓度后, 稳定10 min后, 每隔3 min采血1次, 每次3 mL, 共5次。抽取的血标本在4℃冰箱保存(肝素抗凝, 实验在1 wk内完成)。异丙酚标准液1 g/mL, 纯度99.99% (捷利康中国有限公司提供); 磷酸二氢钠, 磷酸氢二钠, 环己烷, 正丁醇(分析纯, 天津试剂二厂20041023)。用1 g异丙酚标准液配制成浓度分别为0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0和10.0 mg/L的标准水溶液, 用磷酸二氢钠、磷酸氢二钠配成pH=6.8的缓冲液, 环己烷、正丁醇体积比按95:5配制提取液。TCI靶控泵(Alaris medical systems) 970CRT 荧光分光光度计(上海三科仪器有限公司), 精密移液器(瑞士Socorex公司), 800型离心机(上海手术器械十厂), XW-80A 振荡机(江苏海门市麒麟医用仪器厂)。

**1.2 方法** 采用0.1 mg/L异丙酚标准水溶液1 mL, 加入磷酸缓冲液4 mL, 加环己烷/乙丁醇提取液1 mL, 再加血浆1 mL, 振荡、离心(3500 r/min), 取上清液。用不含异丙酚的空白液作对照, 在970CRT 荧

光分光光度计上扫描(狭缝 5 nm/5 nm, OR = 4)得到异丙酚的激发光谱和发射光谱图(激发波长  $\lambda_{ex} = 265$  nm, 发射波长  $\lambda_{em} = 310$  nm), 以此波作为样本测定的激发波长和发射波长。

## 2 结果

**2.1 标准曲线的绘制** 将异丙酚制成浓度为 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0 和 10 mg/L 的标准水溶液, 加入磷酸缓冲液 4 mL, 加环己烷/乙丁醇 1 mL, 再加血浆 1 mL, 振荡 2 min, 离心 10 min, 取上清液测定荧光强度。970CRT 荧光分光光度计测量系统绘制标准曲线, 结果表明异丙酚标准液的质量浓度在 0.1 ~ 10.0 mg/L 的范围内呈线性关系( $r = 0.9997$ )。以荧光强度( $X$ )与异丙酚质量浓度( $Y$ )进行线性回归, 其回归方程为  $Y = 0.426X - 6.069$ 。

**2.2 回收率和精密度** 取浓度为 0.1, 1.0 和 2.5 mg/L 的标准样品溶液各 5 份, 按样品测定操作进样, 从标准曲线中读出相当于异丙酚的含量, 计算回收率( $RSD = s/\bar{x} \times 100\%$ )。各浓度日内重复测定 5 次, 并连续测定 5 d, 计算绝对回收率及日内、日间的精密度(Tab 1)。从表中可以看出: 异丙酚的平均加样回收率大于 95%, 日内和日间 RSD 均小于 3%。

表 1 异丙酚的回收率

Tab 1 Results of recovery and precision of propofol

Concentration (mg/L)	Recovery/%	RSD/%	
		Intra-day	Inter-day
0.1	96.67 ± 1.15	2.02	1.97
1.0	98.13 ± 1.29	1.88	2.11
2.5	99.40 ± 0.30	1.79	1.36

**2.3 样品浓度的测定** 将采集的血样按样品测定操作进样, 从标准曲线中读出异丙酚的含量。1.5, 2.5 和 3.0 mg/L 三种靶控效应室浓度的实际测定结果分别为 (1.51 ± 0.01), (2.50 ± 0.01) 和 (3.05 ± 0.04) mg/L。

## 3 讨论

因为大多数药物的效应与其血药浓度呈正相关<sup>[5]</sup>。所以, 调整血药浓度即可达到调整药物效应目的<sup>[6]</sup>。靶控输注法(target controlled infusion, TCI)是指在输注静脉麻醉药时应用药代动力学和药效动力

学原理, 通过调节目标或靶位(血浆或效应部位)的药物浓度来控制或维持麻醉在适当的深度, 并保持在稳定的血药浓度<sup>[7,8]</sup>。本研究的目的是要检测同一靶控效应室浓度下, 是否能达到较为稳定的血药浓度。以往的研究, 血标本大多是在临床麻醉下采集的, 标本中还有大量的其他的药物, 如肌松药、镇痛药、止血药和激素类药物, 这些药物可能会影响到异丙酚血药浓度的测定, 本研究使用单一的药物, 避免了其他药物的影响。研究结果表明实测浓度与目标血药浓度基本一致, 即目标浓度不变时实测浓度保持稳定, 这样医生可以根据临床需要成比例地调整目标浓度。

异丙酚为  $\pi$  环共轭不饱和结构, 具有发射荧光的特性, 用 970CRT 型荧光分光光度计能准确地检测其血药浓度。实验结果表明, 异丙酚投入量(0.05 ~ 15.00 mg/L)与测得的荧光强度间有很好的线性关系, 异丙酚在人体代谢过程中符合药代动力学三室开放模型。该方法灵敏度高, 线性范围大, 操作简便, 可用于临床异丙酚血药浓度的检测。

## 【参考文献】

- [1] Galletly DC, Short TG. Total intravenous anaesthesia using propofol infusion-50 consecutive cases[J]. *Anaesth Intens Care*, 1988; 16(2): 150.
- [2] 柴伟, 于代华, 高昌俊, 等. 靶控输注异丙酚全凭静脉麻醉[J]. 第四军医大学学报, 2002 23(15): 1398-1400.  
Chai W, Yu DH, Gao CJ, et al. Target-controlled infusion with propofol for total intravenous anaesthesia[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2002 23(15): 1398-1400.
- [3] 杜文力, 王明霞, 邢玉英, 等. 反相高效液相色谱-荧光法测定血清中异丙酚浓度[J]. 中国药房, 2002 13(2): 96-97.  
Du WL, Wang MX, Xing YY, et al. Determination of propofol concentration in human serum with RP-HPLC[J]. *Chin Pharm*, 2002; 13(2): 96-97.
- [4] Jaap VUKY, Swanson RN, Rode Ra, et al. Pharmacodynamics of propofol in female patients[J]. *Anesthesiology*, 1992 77(1): 3.
- [5] Murray DM, Thorne GC, Rigby-Jones AE, et al. Electroencephalograph variables, drug concentrations and sedation scores in children emerging from propofol infusion anaesthesia[J]. *Paediatr Anaesth*, 2004 14(2): 143-151.
- [6] Williams RL. Dosage regimen design: Pharmacodynamic considerations[J]. *J Clin Pharmacol*, 1992 32(7): 597.
- [7] Mertens MJ, Engbers FH, Burm AG, et al. Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanyl during propofol/remifentanyl anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2003 90(2): 132-141.
- [8] Milne SE, Kenny GN, Schraag S. Propofol sparing effect of remifentanyl using closed-loop anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2003 90(5): 623-629.