

氯丙嗪在不同种属肝微粒体中代谢差异研究

董凡¹, 谭叙², 何欣¹, 谢晴¹, 谭峰¹

(1. 大连理工大学环境学院, 工业生态与环境工程教育部重点实验室, 辽宁 大连 116024;

2. 大连海关综合技术服务中心, 辽宁 大连 116001)

摘要: 采用体外肝微粒体孵育实验研究氯丙嗪在鼠、猪、鸡肝微粒体的代谢速率及代谢产物。利用液相色谱-串联质谱测定不同时间点氯丙嗪的峰面积, 计算氯丙嗪的体外代谢率、代谢半衰期($T_{1/2}$)及固有清除率(CL_{int}), 通过氯丙嗪及其代谢产物的保留时间、碎片离子等信息, 推断氯丙嗪的代谢产物和代谢途径。结果表明, 在猪、鼠、鸡肝微粒体孵育体系中, 氯丙嗪的 $T_{1/2}$ 分别为 18.2、173.3、346.5 min, CL_{int} 分别为 76.2、8.0、4.0 $\mu\text{L}/(\text{min} \cdot \text{mg})$ 。在 3 种肝微粒体孵育体系中共发现 8 种代谢产物, 在鼠、猪和鸡肝微粒体孵育体系中分别发现 5 种、7 种和 4 种氯丙嗪代谢产物, 均检测出产物氯丙嗪亚砷、去甲基氯丙嗪、6-羟基氯丙嗪和 7-羟基氯丙嗪。氯丙嗪在肝微粒体孵育体系中的代谢途径以氧化、羟基化和去甲基反应为主, 其在猪肝微粒体孵育体系中代谢和清除速度最快, 其次是鼠、鸡, 在不同种属肝微粒体孵育体系中代谢产物的种类和含量存在差异。

关键词: 氯丙嗪; 肝微粒体; 代谢速率; 体外代谢

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2022)03-0357-08

doi: 10.7538/zpxb.2021.0142

Metabolism of Chlorpromazine in Liver Microsomes of Different Species *in Vitro*

DONG Fan¹, TAN Xu², HE Xin¹, XIE Qing¹, TAN Feng¹

(1. Key Laboratory of Industrial Ecology and Environmental Engineering (MOE),
School of Environmental Science & Technology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

2. Dalian Customs Comprehensive Technical Service Center, Dalian 116001, China)

Abstract: The metabolic rates and metabolites of chlorpromazine were studied by *in vitro* metabolism experiments with liver microsomes of rat, pig, and chicken. The residual chlorpromazine in the incubation systems of liver microsome with different reaction time (0, 20, 60, 120 min) were measured by high performance liquid chromatography-triple-quadrupole tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) with full scan and selection ion monitoring (SIM) modes. The metabolic precents of chlorpromazine were used to calculate the half-life ($T_{1/2}$) and intrinsic clearance rate (CL_{int}) in the three incubation systems. Main metabolites were identified by the retention time and m/z of fragment ions of chlorpromazine and its metabolites, and possible metabolic pathways

were inferred based on the information of metabolites. The results showed that the $T_{1/2}$ values of chlorpromazine were 18.2, 173.3 and 346.5 min, and the Cl_{int} values were 76.2, 8.0 and 4.0 $\mu\text{L}/(\text{min} \cdot \text{mg})$ in the liver microsomes of pig, rat and chicken, respectively. A total of eight metabolites were found in the liver microsome incubation systems. There were five metabolites found in the liver microsome incubation system of rat, including prochlorperazine sulfoxide, demethyl chlorpromazine, dimethyl chlorpromazine, 6-hydroxy chlorpromazine and 7-hydroxy chlorpromazine, and demethyl chlorpromazine had the highest abundance. Seven metabolites including prochlorperazine sulfoxide, demethyl chlorpromazine, 6-hydroxy chlorpromazine, 7-hydroxy chlorpromazine, 6-hydroxy demethyl chlorpromazine (or 7-hydroxy demethyl chlorpromazine) and two of 6-hydroxy chlorpromazine sulfoxide, 7-hydroxy chlorpromazine sulfoxide and 6, 7-dihydroxy chlorpromazine were found in the liver microsome incubation system of pig with the largest abundance for 6-hydroxy chlorpromazine sulfoxide (or 7-hydroxy chlorpromazine sulfoxide, 6, 7-dihydroxy chlorpromazine). Four metabolites including prochlorperazine sulfoxide, dimethyl chlorpromazine, 6-hydroxy chlorpromazine and 7-hydroxy chlorpromazine were found in the liver microsome incubation system of chicken, and dimethyl chlorpromazine had the highest abundance. Four metabolites of chlorpromazine including prochlorperazine sulfoxide, dimethyl chlorpromazine, 6-hydroxy chlorpromazine and 7-hydroxy chlorpromazine were simultaneously detected in the three liver microsomal incubation systems. Although there were different metabolites in the incubation systems of different species, main metabolic processes of chlorpromazine were involved in oxidation, hydroxylation and demethylation reactions. In general, these results showed that chlorpromazine had the fastest metabolized and clearance rates in the pig liver microsome incubation system, followed by rat and chicken, and there were significant differences in the types and contents of the metabolites in the liver microsome incubation system of different species. This study is of significance for revealing the pharmacokinetics and potential toxicity of chlorpromazine in different species.

Key words: chlorpromazine; liver microsomes; metabolic rates; *in vitro* metabolism

氯丙嗪(CPZ)又名冬眠灵,是一种吩噻嗪类药物^[1],具有安神、镇定的功效,常用来治疗精神类疾病^[2],其在兽医临床上应用广泛,一方面可以降低动物的死亡率,另一方面可以间接起到增加动物体质量的作用^[3]。氯丙嗪的过量使用容易引起白细胞减少和迟发性运动障碍等,危害生物健康^[2]。氯丙嗪容易在生物体内代谢,采用体外孵育肝微粒体的方法进行代谢研究,既可模拟药物在体内的代谢过程^[4],又可避免体内复杂基质对结果产生影响^[5],因此,研究肝微粒体体外孵育氯丙嗪的代谢对于指导临床用药具有重要意义。

氯丙嗪代谢产物种类多、含量低,对其分析检测存在困难,常用的检测方法有毛细管电泳

法^[6]、分光光度法^[7]、高效液相色谱法^[8]、液相色谱-质谱联用法^[9-10]、酶联免疫法^[11-12]等,其中,液相色谱-质谱法具有检出限低、选择性强等优点^[13],已成为目前检测氯丙嗪及其代谢产物的重要方法。

鼠是研究药物代谢的常用动物;猪和鸡作为代表性家畜,是人们肉类摄取的主要来源。本研究拟选用鼠、猪、鸡3种肝微粒体体外孵育氯丙嗪,计算氯丙嗪体外代谢半衰期和固有清除率,使用液相色谱-质谱法推断氯丙嗪可能的代谢产物,比较氯丙嗪在不同种属之间的代谢速率和代谢途径差异,为药代动力学研究提供依据^[14]。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

Agilent RPLC/6410B 液相色谱-三重四极杆串联质谱:美国安捷伦科技有限公司产品;配有电喷雾离子源(ESI);VM-02U 型涡旋仪、小型水浴锅:美国 Crystal 公司产品;BSA224S 型电子天平:德国 Sartorius 公司产品;Smart-S15 实验室纯水系统:上海和泰公司产品;离心机:上海安亭仪器厂产品。

1.2 主要试剂与材料

三羟甲基氨基甲烷:北京 Solarbio 公司产品;乙腈:色谱纯,美国 Sigma-Aldrich 公司产品;甲酸:色谱纯,天津市科密欧公司产品;鼠、猪、鸡肝微粒体:武汉普莱特生物医药有限公司产品;还原辅酶 II 四钠盐、盐酸氯丙嗪:阿拉丁试剂有限公司产品。

1.3 溶液配制

盐酸氯丙嗪储备液的配制:称取 100.0 mg 盐酸氯丙嗪,用乙腈溶解并定容至 10 mL,得到终浓度为 10 g/L 的储备液,于 -20°C 避光保存。

Tris-HCl 缓冲溶液的配制:称取 0.61 g Tris,用超纯水溶解,HCl 调至 pH 7.4,最后定容至 100 mL,得到终浓度为 0.05 mol/L 的储备液。

NADPH 溶液的配制:称取 0.084 4 g NADPH,用超纯水溶解并定容至 10 mL,得到终浓度为 10 mmol/L 的储备液,于 4°C 避光保存。

1.4 实验条件

1.4.1 色谱条件 Waters C18 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm $\times$ 3.5 μm);柱温 40°C ;进样体积 10 μL ;流速 0.25 mL/min;流动相:A 为 0.1% 甲酸-水溶液,B 为乙腈溶液;氯丙嗪在不同种属肝微粒体孵育体系中代谢速率的梯度洗脱条件:0~8 min(65%B),8~15 min(20%B);氯丙嗪在不同种属肝微粒体孵育体系中代谢产物的梯度洗脱条件:1~15 min(5%B),15~17 min(5%~90%B),17~17.1 min(90%~5%B),17.1~21 min(5%B)。

1.4.2 质谱条件 电喷雾正离子采集模式;雾化气压力 0.31 MPa;干燥气温度 250°C ;干燥气流速 14 L/min;鞘气温度 350°C ;鞘气流速 8 L/min;使用选择离子扫描模式(SIM)研究氯

丙嗪在不同种属肝微粒体孵育体系中的代谢速率;使用全扫描模式(full scan)研究氯丙嗪在不同种属肝微粒体孵育体系中的代谢产物。

1.5 实验方法

分别用鼠、猪、鸡 3 种肝微粒体对氯丙嗪进行体外孵育,孵育体系总体积为 0.5 mL,含有 0.05 mol/L Tris-HCl 缓冲溶液、0.5 g/L 肝微粒体、10 mg/L 氯丙嗪。孵育体系在 37°C 水浴孵育 5 min 后,加入 50 μL 10 mmol/L 的 NADPH 溶液启动反应,设置 0、20、60、120 min 不同的反应时间,反应时间到达后,立即加入 0.5 mL 的 4°C 乙腈终止反应,以 8 000 r/min 离心 15 min,取上清液,过 0.22 μm 微孔纤维素滤膜后,进行检测分析。设置空白对照组,即不添加氯丙嗪,反应时间为 120 min。

1.6 数据分析及相关计算公式

实验采用液相色谱-质谱联用法测定氯丙嗪的峰面积,将氯丙嗪在肝微粒体中反应 0 min 的峰面积 A_0 作为 100%,反应 20、60、120 min 的峰面积 A_t 与 A_0 相比,得到氯丙嗪的剩余百分比;用剩余百分比的自然对数与时间做线性关系图,得到斜率 k ;利用公式 $T_{1/2} = 0.693/(-k)$,计算得到氯丙嗪在不同种属肝微粒体中的半衰期 $T_{1/2}$;再根据公式 $CL_{int} = [0.693/(T_{1/2}) \times \text{孵育体系体积}(\text{mL})]/\text{肝微粒体质量}(\text{mg})$,计算得到氯丙嗪在不同种属肝微粒体中的固有清除率(CL_{int})。

2 结果与讨论

2.1 氯丙嗪在不同种属肝微粒体中的代谢速率

氯丙嗪在鼠、猪、鸡肝微粒体中的剩余百分比-时间关系曲线示于图 1。可以看出,氯丙嗪在不同种属的肝微粒体孵育体系中的代谢速率差异较大。在猪肝微粒体孵育体系中代谢最快,反应 120 min 后,氯丙嗪仅剩余 2.34%,接近代谢完全,而在鼠、鸡肝微粒体孵育体系中代谢较慢,反应 120 min 后,氯丙嗪剩余百分比分别为 59.94% 和 77.76%。氯丙嗪在鼠、猪、鸡肝微粒体孵育体系中剩余百分比的自然对数(y)与时间(x)的线性回归方程分别为 $y = -0.004x + 4.601 (R^2 = 0.99)$, $y = -0.038x + 4.343 (R^2 = 0.99)$, $y = -0.002x + 4.565 (R^2 = 0.89)$,计算得到体外代谢半衰期 $T_{1/2}$ 分别为

173.3、18.2、346.5 min, CL_{int} 分别为 8.0、76.2、4.0 $\mu\text{L}/(\text{min} \cdot \text{mg})$ 。

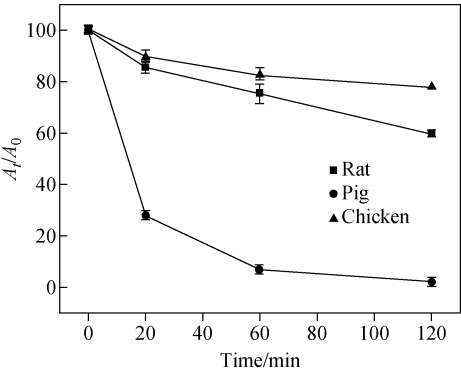


图 1 氯丙嗪在鼠、猪、鸡肝微粒体
孵育体系中的剩余百分比-时间关系曲线
Fig. 1 Remaining percentage-time curves
of chlorpromazine in the liver microsome
incubation systems of rat, pig and chicken

2.2 氯丙嗪在不同种属肝微粒体孵育体系中
体外代谢产物的结构鉴定

氯丙嗪在肝微粒体孵育体系中孵育 120 min 后,与空白体系的谱图对比,共发现了 8 种代谢产物(M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8),氯丙嗪(M0)及 8 种代谢产物的信息列于表 1,提取离子流图示于图 2。根据氯丙嗪的结构、代谢产物的信息,推断代谢产物的结构和氯丙嗪的代谢途径。

母体化合物氯丙嗪 M0 的保留时间为 12.640 min,准分子离子峰 $[M+H]^+$ 为 m/z 319,经碰撞裂解后,产生 m/z 274、246、214、86 碎片离子。其中 m/z 274 碎片离子是由氯丙嗪失去 $-\text{HN}(\text{CH}_3)_2$ 形成的; m/z 246 碎片离子是由 m/z 274 失去 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 形成; m/z 214 碎片离子比 m/z 246 少 32 u,由此推断是失去 $-\text{S}$ 形成的。氯丙嗪可能的碎裂结果示于图 3。

表 1 氯丙嗪及其代谢产物的保留时间、质荷比和主要碎片离子

Table 1 Retention time, mass-to-charge ratio and main fragment ions of chlorpromazine and its metabolites							
化合物 Compound	质荷比 m/z	分子式 Molecular formula	保留时间 t_R/min	鼠 Rat	猪 Pig	鸡 Chicken	主要碎片离子 Main fragment ion
M0	319	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{S}$	12.640	+	+	+	319、274、246、214、86
M1	335	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{SO}$	10.086	+	+	+	335、290、255、232、86
M2	351	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{SO}_2$	10.383	—	+	—	351、288、262、248、86
M3	321	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{SO}$	11.240	—	+	—	321、290、262、230、72
M4	335	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{SO}$	11.372	+	+	+	335、290、262、230、86
M5	351	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{SO}_2$	11.494	—	+	—	351、262、248、86
M6	291	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}$	12.246	+	—	—	291、274、246、214
M7	305	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{S}$	12.465	+	+	+	305、274、246、72
M8	335	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{SO}$	12.815	+	+	+	335、290、255、86

注: + 和 — 分别代表检出和未检出

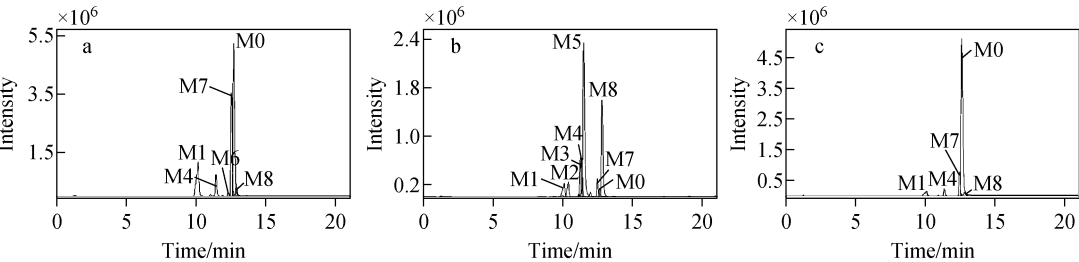


图 2 鼠(a)、猪(b)、鸡(c)肝微粒体孵育体系中氯丙嗪及其代谢产物的提取离子流图
Fig. 2 Extraction ion chromatograms of chlorpromazine and its metabolites
in the liver microsome incubation systems of rat (a), pig (b) and chicken (c)

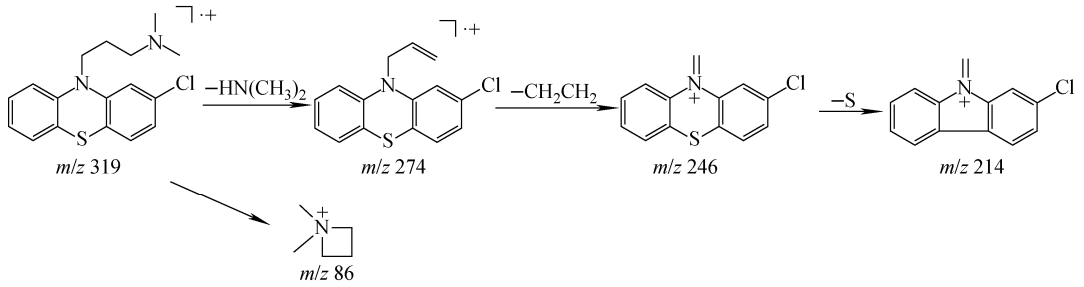


图3 氯丙嗪可能的碎裂途径

Fig. 3 Possible fragmentation pathways of chlorpromazine

氯丙嗪在体内的代谢主要分为氧化、羟基化和去甲基化 3 种途径。代谢产物 M1、M4、M8 的准分子离子峰 $[M+H]^+$ 均为 m/z 335, 比氯丙嗪多 16 u, 推测是氯丙嗪羟基化或氧化产物。由氯丙嗪化学结构可知, 其容易在 6 β -、7 β -位发生羟基化反应, 在硫原子位置发生氧化反应。M4 产生了 m/z 230 的特征碎片离子, 比氯丙嗪的 m/z 214 碎片离子多 16 u, 表明苯环上发生了羟基化反应, 因此推测 M4 是羟基化产物; 对于产物 M1 和 M8, 仅凭二级质谱图无法确定是羟基化或氧化产物, 因此推测 M1、M4、M8 可能是 6-羟基氯丙嗪、7-羟基氯丙嗪、氯丙嗪亚砷。

代谢产物 M2、M5 的准分子离子峰 $[M+H]^+$ 均为 m/z 351, 比氯丙嗪多 32 u, 产生的 m/z 262 碎片离子比氯丙嗪的 m/z 246 碎片离子多 16 u, 表明发生了羟基化或者氧化反应, 但根据二级质谱图无法确定 M2 和 M5 是羟基化产物或氧化产物, 因此 M2 和 M5 有 6-羟基氯丙嗪亚砷、7-羟基氯丙嗪亚砷或 6, 7-二羟基氯丙嗪 3 种可能结构。

代谢产物 M7 的准分子离子峰 $[M+H]^+$ 为 m/z 305, 比氯丙嗪少 14 u, 推测是氯丙嗪失去 1 个亚甲基产生的。M7 和氯丙嗪都含有 m/z 274、246 碎片离子, 而 M7 产生的 m/z 72 碎片离子比氯丙嗪的 m/z 86 碎片离子少 14 u, 表明是氯丙嗪侧链失去 1 个亚甲基产生的, 因此推测 M7 是去甲基氯丙嗪。

代谢产物 M3 的准分子离子峰 $[M+H]^+$ 为 m/z 321, 比 M7 多 16 u, 产生了与 M7 相同的 m/z 72 特征碎片离子, 并且根据 m/z 230 碎片离子, 推测苯环上 6 β -、7 β -位发生羟基化反应, 因此推测 M3 是 7-羟基去甲基氯丙嗪或 6-

羟基去甲基氯丙嗪。

代谢产物 M6 的准分子离子峰 $[M+H]^+$ 为 m/z 291, 比 M7 少 14 u, 同样产生与 M7 相同的 m/z 274、246 碎片离子, 表明 M6 是 M7 侧链失去 1 个亚甲基产生的, 因此推测 M6 是去二甲基氯丙嗪。

氯丙嗪在鼠、猪、鸡肝微粒体孵育体系中分别产生 5、7 和 4 种代谢产物, 由于不同物种体内代谢酶的差异, 代谢途径有所不同, 结果分别示于图 4、5、6。在 3 种肝微粒体孵育体系中, 氯丙嗪在鸡肝微粒体中的代谢途径最简单, 在猪肝微粒体中最复杂。在鸡肝微粒体中, 氯丙嗪发生了 3 种不同类型的反应, 分别是氧化反应生成氯丙嗪亚砷、去甲基反应生成去甲基氯丙嗪、羟基化反应生成 6-羟基氯丙嗪和 7-羟基氯丙嗪, 这些反应在猪和鼠肝微粒体中均有发生。除此之外, 在鼠肝微粒体中, 去甲基氯丙嗪发生了去甲基反应生成了去二甲基氯丙嗪, 在猪肝微粒体中生成了 2 个 m/z 351 的代谢产物, 由于凭借二级质谱不能确定是羟基化或氧化产物, 所以推测这 2 个产物为 6-羟基氯丙嗪亚砷、7-羟基氯丙嗪亚砷或 6, 7-二羟基氯丙嗪。

在不同种属肝微粒体孵育体系中, 氯丙嗪的代谢产物不仅种类不同, 而且含量存在差异, 对每个代谢物的提取离子流图进行积分, 结果示于图 7。根据剩余氯丙嗪的峰面积可以看出, 氯丙嗪在猪肝微粒体孵育体系中的剩余量远远低于鼠、鸡, 表明猪孵育体系代谢能力最好。氯丙嗪在鼠和鸡肝微粒体中的主要代谢产物相同, 以 M1、M4、M7 为主, 而在猪肝微粒体孵育体系中, 主要代谢产物为 M3、M5、M8。综上所述, 氯丙嗪在鼠和鸡肝微粒体中代谢相似, 以羟基化和去甲基化为主, 而在猪肝微粒体中以氧化和羟基化为主。

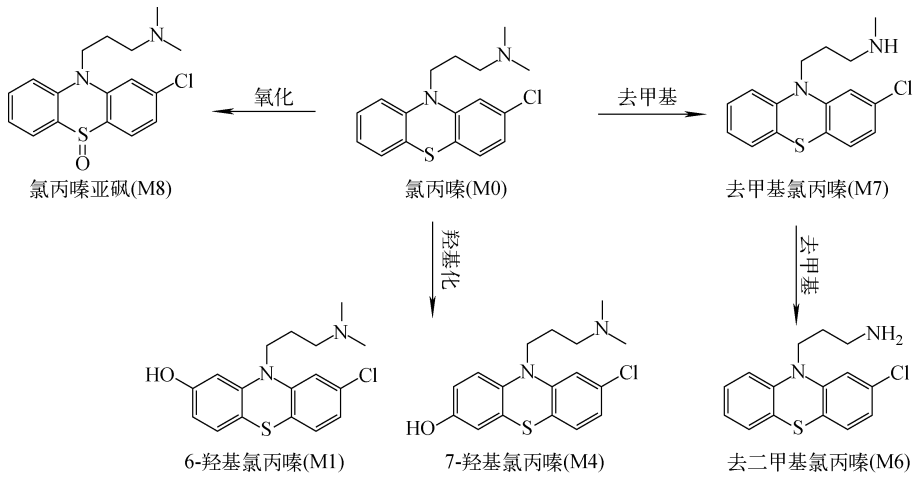


图 4 氯丙嗪在鼠肝微粒体孵育系统中可能的代谢途径

Fig. 4 Possible metabolic pathways of chlorpromazine in the rat liver microsomal incubation systems

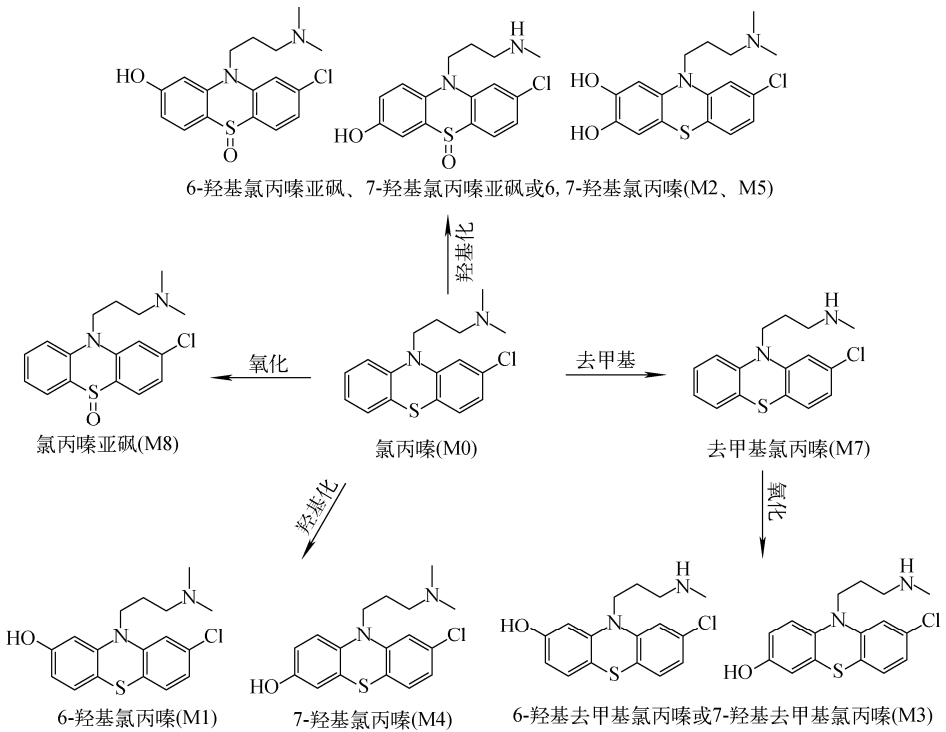


图 5 氯丙嗪在猪肝微粒体孵育系统中可能的代谢途径

Fig. 5 Possible metabolic pathways of chlorpromazine in the pig liver microsomal incubation systems

3 结论

本研究利用液相色谱-质谱联用法测定氯丙嗪在鼠、猪、鸡肝微粒体孵育体系中的代谢速率和代谢产物。结果表明,氯丙嗪在猪肝微粒体孵育体系中代谢最快,其次是鼠、鸡。在3种肝微粒体孵育体系中共发现8种代谢产物,在鼠、猪和鸡肝微粒体孵育体系中分别发现5、7和4种氯丙嗪代谢产物,其中3种肝

微粒体孵育体系中均检测出产物氯丙嗪亚砜、去甲基氯丙嗪、6-羟基氯丙嗪和7-羟基氯丙嗪。虽然不同种属之间代谢产物的种类和含量存在差异,但氯丙嗪在3种肝微粒体孵育体系中都存在氧化反应、羟基化反应、去甲基反应,其中检测到的6-羟基氯丙嗪、6-羟基氯丙嗪亚砜、7-羟基氯丙嗪亚砜和6,7-二羟基氯丙嗪尚未见文献报道。

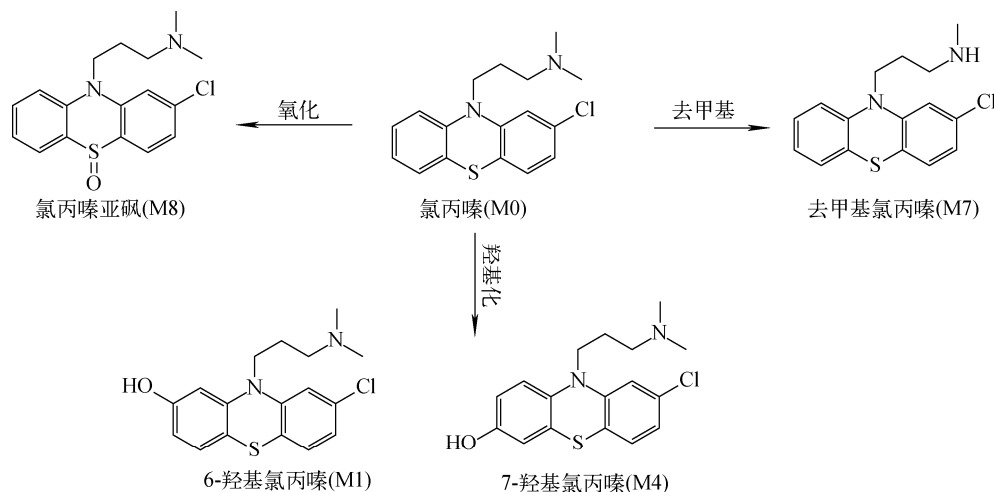


图 6 氯丙嗪在鸡肝微粒体孵育系统中可能的代谢途径

Fig. 6 Possible metabolic pathways of chlorpromazine in the chicken liver microsomal incubation systems

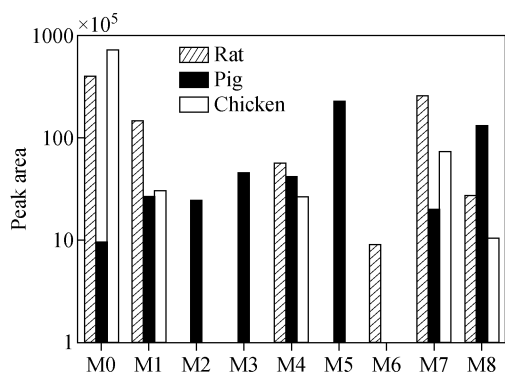


图 7 在鼠、猪、鸡肝微粒体孵育体系中, 氯丙嗪及其代谢产物的峰面积

Fig. 7 Peak areas of chlorpromazine and its metabolites in the rat, pig and chicken liver microsomal incubation systems

参考文献:

[1] 程建桥,王传胜,张峰. 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法测定猪肉中氯丙嗪及其代谢物[J]. 食品安全质量检测学报,2018,9(10):2 440-2 445.

CHENG Jianqiao, WANG Chuansheng, ZHANG Feng. Determination of chlorpromazine and its metabolites in pork by ultra performance liquid chromatography-quadrupole/electrostatic field Orbitrap high resolution mass spectrometry[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2018, 9(10): 2 440-2 445(in Chinese).

[2] ALI M, MOHAMMAD R, KOBRA N. Determination of psychotropic drug chlorpromazine

using screen printed carbon electrodes modified with novel MIP-MWCNTs nano-composite prepared by suspension polymerization method[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2019, 288: 356-362.

[3] 齐士林,吴敏,严丽娟,吴抒怀,邹伟,林立毅,周昱. 超高效液相色谱-质谱对动物源食品中氯丙嗪、异丙嗪及其代谢物的测定[J]. 分析测试学报,2009,28(6):677-681.

QI Shilin, WU Min, YAN Lijuan, WU Shuhuai, ZOU Wei, LIN Liyi, ZHOU Yu. Determination of chlorpromazine and promethazine and their metabolites in animal food using ultra performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2009, 28(6): 677-681(in Chinese).

[4] ALEXIA G, VALERIE C, AZEMI B, FLEUR G, JACQUES T, VERONIQUE M. Development and validation of an absolute protein assay for the simultaneous quantification of fourteen CYP450s in human microsomes by HPLC-MS/MS-based targeted proteomics[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2019, 173: 96-107.

[5] SHI H L, JIA Y W, PENG S L, LIAO X, DING L S, LIU Y M. Metabolic study of Angelica dahurica extracts using a reusable liver microsomal nanobioreactor by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Biomed Chromatography, 2015, 29: 1 514-1 521.

[6] 杨晓云,王立世,莫金垣,陈缙光,谢天尧,席绍

- 峰. 毛细管电泳安培法同时检测异丙嗪和氯丙嗪[J]. 分析化学, 1999, 27(8): 991.
- YANG Xiaoyun, WANG Lishi, MO Jinyuan, CHEN Zuanguang, XIE Tianyao, XI Shaofeng. Simultaneous determination of promethazine and chlorpromazine by capillary electrophoresis with amperometric detection[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 1999, 27(8): 991(in Chinese).
- [7] 王晓玲, 张萍, 孙家娟, 陈燕. 盐酸氯丙嗪与 Fe(Ⅲ)的显色反应及测定[J]. 中国无机分析化学, 2014, 4(4): 57-59.
- WANG Xiaoling, ZHANG Ping, SUN Jiajuan, CHEN Yan. Color reaction of chlorpromazine hydrochloride on Fe(Ⅲ) and its analytical applications[J]. Chinese Journal of Inorganic Analytical Chemistry, 2014, 4(4): 57-59(in Chinese).
- [8] SHETTI P, VENKATACHALAM A. Stability indicating HPLC method for simultaneous quantification of trihexyphenidyl hydrochloride, trifluoperazine hydrochloride and chlorpromazine hydrochloride from tablet formulation[J]. E-Journal of Chemistry, 2010, 7: 299-313.
- [9] 张璇, 杨光昕, 孔聪, 翟文磊, 冯华锋, 沈晓盛, 于慧娟. 高效液相色谱-串联质谱法测定水产品中镇静剂及其代谢物残留[J]. 分析化学, 2021, 49(3): 460-469.
- ZHANG Xuan, YANG Guangxi, KONG Cong, ZHAI Wenlei, FENG Huafeng, SHEN Xiaosheng, YU Huijuan. High performance liquid chromatography tandem mass spectrometry Determination of sedatives and their metabolites residues in aquatic products[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2021, 49(3): 460-469(in Chinese).
- [10] 吴基任, 唐志理, 谭高好, 王承业, 潘望. 超高效液相色谱-串联质谱法测定动物源性食品中氯霉素类药物与氯丙嗪残留量[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(22): 8 572-8 577.
- WU Jiren, TANG Zhili, TAN Gaohao, WANG Chengye, PAN Wang. Determination of chloramphenicols and chlorpromazine residues in animal derived foods by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2020, 11(22): 8 572-8 577(in Chinese).
- [11] 袁利鹏, 刘波, 尹凯丹. 氯丙嗪抗体制备与酶联免疫吸附测定方法的建立[J]. 现代食品科技, 2019, 35(8): 325-330.
- YUAN Lipeng, LIU Bo, YIN Kaidan. Preparation of conjugate antigen and antibody to chlorpromazine in the animal food modern[J]. Food Science and Technology, 2019, 35(8): 325-330(in Chinese).
- [12] 孙文佳, 沈玉栋, 孙远明, 雷红涛, 王弘, 曾道平, 杨金易. 化学发光酶免疫法检测猪肉中氯丙嗪残留[J]. 分析化学, 2012, 40(9): 1 397-1 402.
- SUN Wenjia, SHEN Yudong, SUN Mingyuan, LEI Hongtao, WANG Hong, ZENG Daoping, YANG Jinyi. Determination of chlorpromazine residues in pork by chemiluminescence enzyme immunoassay[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2012, 40(9): 1 397-1 402(in Chinese).
- [13] 许晓辉, 王小乔, 石晓峰, 张虹艳, 潘秀丽, 李晨曦, 李赞. QuEChERS-分散固相萃取-液质联用法测定婴幼儿奶粉中 9 种禁用安眠药[J]. 化学试剂, 2021, 43(9): 1-7.
- XU Xiaohui, WANG Xiaoqiao, SHI Xiaofeng, ZHANG Hongyan, PAN Xiuli, LI Chenxi, LI Yun. QuEChERS-dispersed solid phase extraction-ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for determination of 9 kinds of soporifics in infant milk[J]. Chemical Reagents, 2021, 43(9): 1-7(in Chinese).
- [14] 刘琼艳, 张美琴, 卿晨, 李霁. 喜树碱衍生物 NCP4 在不同种属肝微粒体中代谢稳定性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(11): 1 968-1 974.
- LIU Qiongyan, ZHANG Meiqin, QING Chen, LI Ji. Metabolic stability of camptothecin derivative NCP4 in liver microsomes of different species[J]. Natural Product Research and Development, 2019, 31(11): 1 968-1 974(in Chinese).

(收稿日期: 2021-08-21; 修回日期: 2021-11-19)