

Application of Capillary Electrophoresis in Drug Analysis

Xiyan Zheng, Yu Liu*, Xirong Jia, Meng Dong, Xurui Li

College of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning
Email: *494584377@qq.com

Received: Jun. 19th, 2020; accepted: Jul. 1st, 2020; published: Jul. 8th, 2020

Abstract

According to literature review, capillary electrophoresis has been widely used, especially in drug analysis *in vivo*. Its main advantages are fast separation rate, less sample injection and high separation efficiency. With the development of biotechnology, drug analysis is also carried out in conjunction with many technologies. In this paper, the application of capillary electrophoresis in drug analysis *in vivo*, its application, advantages and future development are reviewed.

Keywords

Capillary Electrophoresis, Drug Analysis, Application, Hyphenated Techniques

毛细管电泳技术在药物分析中的应用

郑曦妍, 刘宇*, 贾锡荣, 董萌, 李旭蕊

辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳
Email: *494584377@qq.com

收稿日期: 2020年6月19日; 录用日期: 2020年7月1日; 发布日期: 2020年7月8日

摘要

通过查阅文献等资料显示毛细管电泳技术的应用较为广泛, 特别是在体内药物分析中, 主要的优点是分离速率快、样品进样量少、分离的效率高等。随着生物技术的不断发展, 还与许多技术联用进行药物分析研究。本文主要综述了毛细管电泳技术在体内药物分析的各种应用、联用技术的应用、优势和未来的发展前景等。

*通讯作者。

关键词

毛细管电泳技术, 药物分析, 应用, 联用技术

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

毛细管电泳技术(简称CE技术)其主要的工作原理为当带电粒子在毛细管中按照规定的方向进行运动,根据样品组分中存在的电子电泳迁移率的差异进行分离的技术[1]。其主要的组成部分为直流电压、检测器、毛细管、数据采集器、电解槽等[2]。毛细管电泳技术的优点十分突出,比如少量样品、高效率、速度快、选择性强、研究成本较低、仪器可使用的模式较多、能同时处理分离出不同的组分、趋近自动化等。正因为这些特点,让其在体内药物分析领域的使用较为广泛,且发展较为迅速。根据分离模式的不同可以将毛细管电泳技术分为几个类型:毛细管区带电泳、胶束电动毛细管色谱、毛细管等速电泳、毛细管凝胶电泳、毛细管等电聚焦电泳、非水毛细管电泳、毛细管电色谱等[3]。根据进样的不同可分为电动进样、压力进样、扩散进样三种进样的方式。毛细管电泳分离技术常常被应用在分离中药中的有效成分、大分子蛋白质、单细胞分析、分离抗生素和构建基因工程等方面[4]。最近几年在药物分析领域应用毛细管电泳技术越来越多,主要分析药物进入人体后的崩解、吸收、代谢和效用的动态。在高速发展的新技术时代,毛细管电泳技术凭借着优点被与许多检测技术进行联用,使发挥的作用最大化,更加高效的应用在科学研究中,创造出高质量的成果。主要联用的技术有毛细管电泳技术-化学发光分析检测法、毛细管电泳技术-质谱(MS)联用技术、毛细管电泳技术-紫外(UV)技术联用、毛细管电泳技术-高效液相色谱(HPLC)技术联用、毛细管电泳技术-激光诱导荧光技术联用,还有蒸发光散射检测器、辐射、电化学法、微透析等检测技术的联用,使毛细管电泳技术的应用更加广泛,作用的领域也更加宽泛[5]。与传统的分离技术相比,毛细管电泳技术的分离速度更加快,效率更高,电泳的运行速度很快,可能许多时候会查过色谱法检测的速度。这样高效简便的分离检测的技术在医药方面更加受欢迎,可以节约许多不必要的浪费。如果对存在体内的微量的药物进行分析检测,必须要求检测技术的高效、高速、进样量少、可以分离检测十分复杂的物质成分等,这样可以在临床抢救上争取更多的时间去抢救病人,给人更多生的希望,而毛细管电泳技术完全满足这些要求。通过对毛细管电泳技术的应用的综述,使大家更加全面快速的了解这个技术在药物分析方面的优势与未来的发展前景,将会带动新型生物技术的迅猛发展。

2. 毛细管电泳技术的应用

2.1. 毛细管电泳技术在中西药物分析中的应用

毛细管电泳技术在中西药的药物分析中发挥着重要的作用,为药物的研发和临床药物的甄选提供了帮助。研究显示,对患者的胆汁引流中的洛氟沙星进行测定需要应用胶束电动毛细管色谱分析法;在测定左氧氟沙星、培氟沙星、色拉杀星、洛美杀星等几种氟喹诺酮类抗菌药时运用了高效毛细管电泳法,进而确定了几种药物分析测定时所需的最佳电泳条件;对血液中存在的苯巴比妥钠进行测定,用了高效毛细管电泳技术进行了分析,规定了最低检出限为1.0 mg/L [6]。毛细管电泳技术由于具备高效、快速、样本小的特点,在中药有效成分的分离与检测过程中发挥重大作用,扩展中药有效成分的应用范围。为

了保证这些药物中的有效成分正常的发挥作用, 应用在临床上的疗效较稳定, 控制中药的质量要求, 将毛细管电泳技术准确的应用在有效成分的分离与检测中, 以微量的进样进行检测, 是一种高效环保的检测分离技术。许多专家学者利用毛细管电泳技术持续分离出了许多种黄酮类化合物, 如合欢花素苷、蒙花苷等[7], 同时还有利用此种方法对含有黄酮类的山花椒进行检测的, 这也充分说明毛细管电泳技术是一个十分高效、方便实用的技术, 为中药有效成分的研究奠定了基础, 为后面的研究学者提供了强有力的研究依据。

2.2. 毛细管电泳技术在临床上的应用

毛细管电泳技术早就被应用在血浆、血清、尿、泪液、汗液中的药物分析中, 由于这些体液中的成分较为复杂, 若直接进行分析可能会受到其他物质的影响导致结果不准确, 所以要在分析某种体液中的成分时要对样品进行前处理, 这样才能准确检测出有效成分[8]。有研究结果显示, 用毛细管电泳技术进行人血浆中的孢克罗的分离检测, 用头孢拉定作为标定, 在沉淀血浆蛋白时直接加入乙腈, 直接进行分离测定, 在 6 min 之内就获得了检测结果, 速度快、效率高、准确度高。毛细管电泳技术也常被用于血浆中含有的盐酸多奈哌齐、富马酸比索洛尔等成分的测定, 由于此中方法的检测速度快速准确、特别适合在血浆的检测中[9]。

2.3. 毛细管电泳技术在药物制剂分析中的应用

成分复杂是药物制剂的一个特点, 除了有效成分外, 一些有效成分的稳定剂或保护剂也是会存在的, 一般几毫克的有效成分需要几十毫克的基体。毛细管电泳技术的一大优势就是能排除高含量复杂基体干扰和检测痕量成分, 只经简单预处理的样品就可分析其有效成分含量, 现已广泛应用于片剂、注射剂、糖浆、滴耳液、乳膏剂及复方制剂等各种剂型中主要成分的定量测定。在制药行业中也广泛使用毛细管电泳技术进行制剂药物的成分检测, 以便进行新药筛选和纯化。其分析速度之快、样本需求少、快很准的特点就是这些制药企业依赖使用的依据。分析治疗药物如美托洛尔、阿替洛尔、吡洛洛尔、贝凡洛尔、卡替洛尔等中的有效成分, 监测头发中和尿液中的可卡因的含量等[10]。在制剂药物中成分分析占有重要的位置。

3. 毛细管电泳技术的联用技术

现如今, 毛细管电泳技术的应用逐渐扩大, 与其他技术联用共同作用, 可高效的对氨基酸、大分子蛋白质、核苷酸、病毒或者细胞等进行分离检测[11]。当与其他技术联用时会提高检测效率, 并且扩大检测范围, 检测物质的接近微量。比如祝仕清[12]等人就通过毛细管电泳技术与高效液相色谱法联用成功的将硫酸卷曲霉素的有效成分分离并加以分析。现在, 毛细管电泳技术与质谱技术联用也被应用在诸多领域, 比如对多糖、氨基酸进行分析、检测食品中的残留药物、分离检测体内药物等[13]。检测时定量分析十分准确, 但是在联用过程中也存在一定的限制就是两种技术在联用时的接口技术, 也是现在的研究重点, 该技术由于在分离和定量时结果不好, 在药物的代谢动力学领域也受到限制, 未来要解决这些问题, 实现更好联用[14]。最近几年, 应用毛细管电泳与化学发光技术联用, 分别可对体液中的异烟肼[15]、阿莫西林[16]、去甲肾上腺素[17]、阿米替林[18]、脯氨酸[19]、盐酸哌唑嗪[20]等药物进行分析, 使用较多、较广泛。李林秋[21]等研究人员运用该技术对甲磺酸培氟沙星进行了分析, 解决了液相色谱法检测时的局限性。但是该技术也存在待解决问题, 两种技术联用时要注意接口设计, 因为试剂要在接口进行混合, 所以接口设计尤为重要。就现在科技的发展水平对实现全程自动化、商品化依然无法实现, 这也是在未来要努力的方向。

3.1. 毛细管电泳与质谱联用技术

毛细管电泳技术的高灵敏度、高效率的特点与高选择性高效率的质谱检测法进行结合, 质谱法使毛细管电泳技术的选择性更高、灵敏度更高, 且在分离检测的过程中两种方法不会互相干扰, 质谱法检测可准确的对未知物质进行检测测定。而毛细管电泳技术使质谱法的检测对象更加复杂、多样化, 拓宽了对药物物质的检测范围。毛细管电泳-质谱联用技术成为一种高选择性、高效率可检测复杂成分的检测分离技术, 在检测药物的有效成分、相关组分、分离纯化等方面的应用, 尤其在微量物质的分离纯化、定量定性测定方面的优势更加突出。如在基因工程中检测单克隆抗体药物的有效成分; 在生化药物中检测蛋白组分并分析[22]; 与固定化的酶微反应器联用也可以被应用在线酶的反应与检测中。

3.2. 毛细管电泳-化学发光分析法联用技术

化学发光分析法本身就具有光源, 对物质要求的限定较少, 灵敏度也较高, 但是唯一的不足之处就是选择性较差, 与毛细管电泳技术联用可以更好的弥补这个缺点, 提高其选择性。毛细管电泳技术与化学发光分析法联用后具有了高选择性、高灵敏度、高分辨度的优点, 完全可以应用在复杂组分的分离与检测中, 被广泛应用在对体内药物的研究中。经研究结果显示, 利用毛细管电泳-化学发光联用技术可以测定尿液中的盐酸甲氯芬酯和盐酸维拉帕米含量的测定, 并且提出了检出限度值; 可测定人血浆中含有盐酸甲氯芬酯; 可测定人尿液中含有的氟哌啶醇; 可测定血浆中存在的丁卡因和普鲁卡因[23]。该联用技术在体液中的药物分析较为广泛。

3.3. 毛细管电泳免疫分析法

将毛细管电泳技术与免疫分析技术联用, 可被应用于特殊体液中含有的药物与激素的痕量分析。主要是利用含有的抗原抗体与体液中含有的差异进行物质的分离测定分析。研究表明, 利用该技术检测出了尿中多巴胺的含量; 还检测出了地高辛的血药浓度[24], 可以对大分子蛋白进行检测, 对小分子蛋白也有研究, Roger CT [25]等人利用毛细管电泳免疫分析法对眼房水中的多佐胺的含量进行了测定, 在体内药物分析中应用较广泛。毛细管电泳技术在生物工程中也发挥重大作用, 在有效物质分离、新药鉴定检测方面的应用十分广泛[26]。毛细管电泳技术可以测定基因工程中药物, 比如重组人干扰素、重组人肿瘤坏死因子[27]。Biotlet [28]等人研究表明可以对重组人促红细胞生成素注射液中含有的微量的主要成分进行定量分析。Bergmann 等人研究表明用毛细管电泳技术对痕量的两个级别的白细胞介素进行测定。

4. 展望

在现代分析技术飞速发展的时代, 毛细管电泳技术在药物分离与检测方面的应用较为广泛。传统的检测方法逐渐的不能跟上现在对复杂物质检测分离的水平, 所以毛细管电泳技术在药物研究检测方面有很大的发展前景。与其他技术的联用, 互相弥补了技术存在的不足之处, 同时发挥了各自的优势, 将作用发挥到最大化, 将检测的效率提到最高, 做到速度快、效率高、样本少、范围广、选择性高等特点, 将复杂的物质、低含量组分进行准确的定性定量检测。未来联合技术要不断的更新, 将新技术全面运用在医药和临床检测方面, 推动我国医药行业的飞速发展。

参考文献

- [1] 徐晓雅, 张敏, 汪电雷, 姚兆敏, 吴青青, 吴洁, 方伟. 毛细管电泳技术在体内药物分析中的应用[J]. 广州化工, 2018, 46(9): 11-12+37.
- [2] 孙曾培, 张朝选, 党詮训, 凌大奎. 毛细管电泳技术及其在药物分析中的应用研究[C]//中国分析测试协会. 中国分析测试协会科学技术奖发展回顾. 北京: 科学技术出版社, 2015: 39.

- [3] 姚望, 周双六. 毛细管电泳技术在药物分析中的应用[J]. 化学工程与装备, 2012, 1(1): 130-132.
- [4] 王婧菲. 高效毛细管电泳技术在药物分析中的应用[J]. 黑龙江科技信息, 2010(16): 20.
- [5] 李珺沫. 毛细管电泳新技术在药物分析中的应用[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2009.
- [6] 孙双姣. 毛细管电泳电化学发光及其联用技术在心血管药物和生物碱中的应用研究[D]: [博士学位论文]. 桂林: 广西师范大学, 2016.
- [7] 黄端华. 毛细管电泳技术在天然药物分析中的研究和应用[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福州大学, 2006.
- [8] 王辉. 毛细管电泳技术在复杂药物体系与药物质量控制中的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西民族大学, 2013.
- [9] 张勃. 毛细管电泳在药物筛选中的应用和技术开发[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津大学, 2012.
- [10] 杨海涛, 王广基. 毛细管电泳与微透析技术在药物动力学中的应用[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(3): 136-137.
- [11] 王静静. 毛细管电泳技术研究及其在药物分析中的应用[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2008.
- [12] 祝仕清, 牛长群. 高效毛细管电泳法/液质联用分离与测控硫酸卷曲霉素各组分[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(7): 416-418.
- [13] 张丽媛. 毛细管电泳药物分析研究及应用[D]: [硕士学位论文]. 西安: 陕西师范大学, 2006.
- [14] 周韦, 刘易昆, 陈子林. 毛细管电泳 - 质谱联用技术及其在药物和生物分析中的应用[J]. 质谱学报, 2017, 38(4): 362-374.
- [15] 王金利, 章竹君, 吴柯, 徐蕾. 毛细管电泳 - 化学发光法测定人血清中的异烟肼[J]. 分析试验室, 2009, 28(6): 17-20.
- [16] 施爱红, 李林秋, 邓必阳. 毛细管电泳 - 电化学发光法研究阿莫西林在人尿中的药代动力学[J]. 分析科学学报, 2008, 25(5): 502-506.
- [17] 刘彦明, 曹俊涛, 郑艳丽. 毛细管电泳间接电致化学发光灵敏检测去甲肾上腺素及其在尿样分析中的应用[J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(1): 81-82.
- [18] 陈慧, 霍淑慧, 周敏, 马永钧, 马明广, 王九春, 袁莉. 毛细管电泳电致化学发光法同时测定人尿中抗抑郁药物阿米替林和去甲替林[J]. 西北师范大学学报(自然科学版), 2009, 45(3): 58-62+73.
- [19] 薛静, 梁恒, 李甜, 武亚艳. 毛细管电泳 - 电致化学发光法测定人尿中脯氨酸和羟脯氨酸[J]. 分析化学, 2005, 33(6): 785-788.
- [20] 徐泉秀, 陆桦, 谢芳, 邓必阳. CE-ECL 法测定人血浆中的盐酸哌唑嗪[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2009, 27(3): 54-57.
- [21] 李林秋, 施爱红, 邓必阳. 毛细管电泳与电致化学发光结合用于人尿中甲磺酸培氟沙星的测定研究[J]. 分析测试学报, 2008(7): 718-720+724.
- [22] 李琴. 毛细管电泳及其质谱联用技术在违禁药物检测中的研究与应用[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福州大学, 2011.
- [23] 白文玲. 毛细管电泳化学发光联用技术在药物分析中的应用[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 广西师范大学, 2006.
- [24] 童敬, 徐飞, 丁双阳. 毛细管电泳免疫分析技术在药物检测中的应用进展[J]. 动物医学进展, 2007, 28(10): 88-90.
- [25] Tim, R.C., Kautz, R.A. and Karger, B.L. (2000) Ultratrace Analysis of Drugs in Biological Fluids Using Affinity Probe Capillary Electrophoresis: Analysis of Dorzolamide with Fluorescently Labeled Carbonic Anhydrase. *Electrophoresis*, **21**, 220-226. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2683\(20000101\)21:1<220::AID-ELPS220>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2683(20000101)21:1<220::AID-ELPS220>3.0.CO;2-D)
- [26] 汪永忠, 吕布. 毛细管电泳技术及其在基因药物研究中的应用[J]. 中国药师, 2005, 8(1): 58-60.
- [27] Szoko, E. (1997) Protein and Peptide Analysis by Capillary Zone Electrophoresis and Micellar Electrokinetic Chromatography. *Electrophoresis*, **18**, 74-81. <https://doi.org/10.1002/elps.1150180116>
- [28] Bietlot, H.P. and Girard, M. (1997) Analysis of Recombinant Human Erythropoietin in Drug Formulations by High-Performance Capillary Electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, **759**, 177-184. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(96\)00767-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(96)00767-4)