

化学发光和电化学发光分析检测 氟喹诺酮药物的研究进展

姚 武

(黄山学院 化学系,安徽 黄山 245041)

摘 要:氟喹诺酮类药物具有高效抗菌效果,在临床上得到了广泛应用,但由于可能存在的毒副作用和不良反应,在临床使用上应当严格规范,严禁滥用,所以有关样品中氟喹诺酮药物的含量检测具有十分重要的意义。文章综述了近 10 年来国内外利用化学发光和电化学发光方法分析检测氟喹诺酮药物的研究进展,并展望了今后的发展方向。

关键词:氟喹诺酮;化学发光;电化学发光;研究进展

中图分类号:O657 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-447X(2010)03-0046-06

1 引 言

喹诺酮类药物是近几十年来得到迅速发展的一类人工合成抗菌药物,它们选择性地抑制细菌 DNA 回旋酶,阻碍 DNA 复制而抗菌。目前常用的均属于氟喹诺酮(Fluoroquinolones, FQs)类,主要包括诺氟沙星(Norfloracin, NFLX)、环丙沙星(Ciprofloxacin, CPFX)、氧氟沙星(Ofloxacin, OFLX)、左氧氟沙星(Levofloxacin, LOFX)、阿拉沙星(Alatrofloxacin, ALFX)、洛美沙星(Lomefloxacin, LMFx)、氟罗沙星(Fleroxacin, FLRX)、芦氟沙星(Rufloxacin, RFLX)、加替沙星(Gatifloxacin, GTFX)、依诺沙星(Enoxacin, ENX)、妥舒沙星(Tosufloxacin, TSFX)、莫西沙星(Moxifloxacin, MXFX)、曲伐沙星(Trovafloxacin, TVFX)、司帕沙星(Sparfloxacin, SPFX)、恩诺沙星(Enrofloxacin, ERFx)、普卢利沙星(prulifloxacin, PLFX)等等,^[1-2]它们具有抗菌谱广,抗菌活性强等许多优点,因此国内外都已广泛使用,并且正进一步深入研究。有关的分析方法报道日益增多,专题综述^[3-9]也不断出现,在分析化学领域受到了较大的关

注。基于氟喹诺酮药物的结构和性质所建立的分析方法主要有分光光度法^[7]、荧光分析法^[8]、电化学方法^[9]、高效液相色谱法^[10],等等。

化学发光(Chemiluminescence, CL)分析法是借助反应物或生成物吸收化学反应释放的化学能由基态跃迁至电子激发态,再由电子激发态的最低振动能级返回基态时所产生的光辐射来进行分析的方法。化学发光分析法反应装置简单,不需要复杂、昂贵的分光系统。该方法的检测灵敏度高、光学系统简单、信号背景低,可与高效分离方法(HPLC-CL, CE-CL)联用,同时满足了分析的灵敏度和选择性要求,有利于复杂样品的定性定量分析。目前它已广泛用于不同药物的分析研究。

电化学发光(Electrochemiluminescence, ECL)分析法是对电极施加一定的电压进行电化学反应,电极反应产物之间或电极反应产物与体系中某种组分之间进行化学反应产生发光,通过测量发光光谱强度来测定物质含量的一种痕量分析方法。电化学发光法是将化学发光分析法与电化学手段相结合的一种新的分析技术,具备化学发光的高灵敏度、宽线性范围、仪器简单、重现性好的优点外,还有效

收稿日期:2009-10-28

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金资助(KJ2010B215);黄山学院博士人才启动基金资助(2009xkjq001);黄山学院校级质量工程建设基金资助(2009JXYJ11)

作者简介:姚 武(1968-),安徽黄山人,黄山学院化学系副教授,博士,研究方向为分析化学。

克服了化学发光选择性差的缺点,具有灵敏度高、选择性好、操作简便、易于控制,并且实验中的一些试剂可重复使用等优点,是近年来分析技术中一种重要的检测手段,受到了人们的特别关注。

本文介绍了近10年来化学发光和电化学发光方法分析检测氟喹诺酮药物的研究进展。

2 化学发光分析检测氟喹诺酮药物

2.1 氟喹诺酮药物敏化化学发光

氟喹诺酮药物本身没有有效的化学发光,但通过其它化学发光体系中激发态分子与氟喹诺酮分子间的能量转移,氟喹诺酮药物可以有效增敏其它化学发光体系的发光强度。在一定范围内,增敏的强度与氟喹诺酮药物的量呈正比例关系,从而可以对氟喹诺酮药物进行含量测定。

吕九如等人^[1]基于氟喹诺酮类药物对可溶性 Mn(IV)-甲醛化学发光体系有强烈的增敏作用,结合流动注射技术,建立了3种氟喹诺酮类药物诺氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星的流动注射化学发光新方法。在优化实验条件下,该方法测定诺氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星的检出限分别是 $3 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$, $3 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ 和 $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$,成功用于诺氟沙星胶囊中诺氟沙星的含量测定。

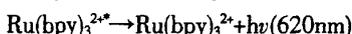
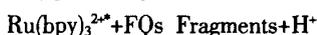
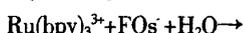
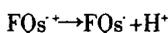
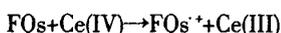
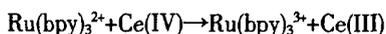
氧氟沙星可以增强 $\text{MnO}_4^- - \text{OH}^-$ 化学发光体系,可以结合流动注射分析技术进行氧氟沙星的测定。氧氟沙星在 $5.0 \times 10^{-7} - 2.0 \times 10^{-5} \text{ g/mL}$ 浓度范围内与化学发光分析信号呈线性关系,检出限为 $8 \times 10^{-8} \text{ g/mL}$,该法选择性好、灵敏度高,成功地应用于胶囊中氧氟沙星含量的测定。^[2]

对于 $\text{LMFX-Ce(IV)-S}_2\text{O}_8^{2-}-\text{H}_2\text{SO}_4$ 和 $\text{OFLX-Ce(IV)-S}_2\text{O}_8^{2-}-\text{H}_2\text{SO}_4$ 化学发光体系,首先生成的激发态 SO_2^* 可以通过分子间能量转移把能量转移给洛美沙星和氧氟沙星分子,使体系的化学发光大大增强。对于 $\text{NFLX-Ce(IV)-S}_2\text{O}_8^{2-}-\text{HNO}_3$ 体系,激发态的 SO_2^* 则是把能量转移给了氧化态的诺氟沙星,从而增强了体系的化学发光。^[3]在最佳实验条件下,该化学发光体系有很好的线性范围和很高的灵敏度,在食品和生物样品中具有潜在的分析应用。Rao 等人^[4-10]利用氟喹诺酮药物诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星和洛美沙星对 Ce(IV)-SO_3^{2-} 化学发光体系产生的增敏作用,结合流动注射技术建立了上述4种药物的化学发光测定方法,该方法的检出限分别为

$0.33 \mu\text{mol/L}$, $0.33 \mu\text{mol/L}$, $0.04 \mu\text{mol/L}$, 0.33 pmol/L 。

亚硝酸在酸性介质中可以被过氧化氢氧化,生成激发态的过氧化亚硝酸,但它的发光效率较低,只有弱的发光。Song^[11]研究小组发现,在该化学发光体系中有氟喹诺酮分子存在时,激发态的过氧化亚硝酸可以把能量传递给氟喹诺酮分子,从而产生强的氟喹诺酮分子的发光,即氟喹诺酮药物可以对过氧化亚硝酸的化学发光有增敏作用。据此结合流动注射技术,该小组建立了新的氟喹诺酮化学发光分析法。在最佳实验条件下,环丙沙星、诺氟沙星和氧氟沙星的检出限分别为 $4.5 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$, $5.9 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ 和 $1.1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$,并成功地用于药物中氟喹诺酮的检测。

在硫酸介质中,氟喹诺酮药物氧氟沙星、诺氟沙星、环丙沙星可对联吡啶钌($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)- Ce(IV) 化学发光体系产生很强的增敏作用,结合流动注射技术,Aly 等人^[10]建立了新的氟喹诺酮化学发光分析法。在最佳实验条件下,氧氟沙星、诺氟沙星、环丙沙星的检出限分别为 $5.5 \times 10^{-9} \text{ M}$, $3.1 \times 10^{-8} \text{ M}$ 和 $2.6 \times 10^{-8} \text{ M}$,成功用于药剂、血清和尿液中氟喹诺酮含量的测定。该类方法的化学发光机理如下:



类似上述机理,Cui^[10]研究小组发现在硝酸介质中,氟喹诺酮药物也可对 $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}-\text{Ce(IV)}$ 化学发光体系产生很强的增敏作用,并与 HPLC 联用,建立了 HPLC 分离,化学发光检测氟喹诺酮药物的新方法。在最佳实验条件下,氧氟沙星、诺氟沙星、环丙沙星和洛美沙星的检出限分别为 0.43 ng/mL , 0.36 ng/mL , 0.40 ng/mL 和 2.4 ng/mL ,并成功地用于对虾样品中氟喹诺酮药物含量的测定。

在碱性介质中,司帕沙星对鲁米诺- H_2O_2 化学发光体系具有显著增敏作用,^[20]所以可建立司帕沙星的流动注射化学发光分析。司帕沙星含量在 $9.0 \times 10^{-12} \text{ mol/L} - 7.6 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ 范围内,线性关系良好,检出限为 $4.8 \times 10^{-12} \text{ mol/L}$ 。基于氟喹诺酮药物对鲁米诺- H_2O_2 -纳米金化学发光体系的增敏作用,Wang^[21]小组研究了一种快速检测氟喹诺酮药物的新方法。在最佳实验条件下,诺氟沙星、环丙沙星、洛美沙星、氟罗

沙星、氧氟沙星和芦氟沙星的检出限分别为 3.2、9.5、7.0、9.0、8.0 和 8.0ng/mL。该方法成功地应用于人体尿液中氟喹诺酮药物的测定。在这类化学发光体系中,发光体均为激发态的鲁米诺氧化产物,最大发射波长为 415nm。

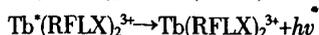
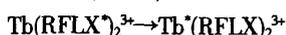
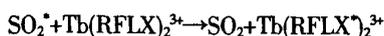
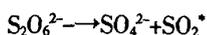
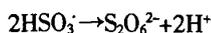
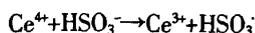
2.2 稀土离子敏化化学发光

氟喹诺酮药物分子与 Tb^{3+} 、 Eu^{3+} 等稀土离子可以形成稳定的配合物,二者之间也能产生有效的分子内能量转移,借助 Tb^{3+} 、 Eu^{3+} 等稀土离子的特征发射,进一步增强体系的化学发光强度,从而进一步提高氟喹诺酮药物的分析灵敏度。

以 Tb^{3+} -CPFX 为镧系离子-氟喹诺酮类药物配合物的代表,依据配合物对多种不同的化学发光体系的增敏作用,发现该配合物能增敏几种不同的氧化还原体系的化学发光,且该类发光体系具有一共同点,即还原剂被氧化后均易生成激发态的 SO_2^* 。^[22]基于以上研究结果,利用 Tb^{3+} 与氟喹诺酮类药物的配合物能大大增敏 MnO_4^- - SO_3^{2-} 体系化学发光的现象,可建立测定两种氟喹诺酮类药物依诺沙星(ENX)和氧氟沙星(OFLX)的流动注射化学发光法。该类化学发光方法的机理是 SO_3^{2-} 先被 MnO_4^- 氧化生成激发态的 SO_2^* ,通过分子间能量转移到氟喹诺酮- Tb^{3+} 配合物中的 FQs 分子上,再通过分子内能量转移到该配合物的 Tb^{3+} ,从而产生 Tb^{3+} 的特征波长发射。

Tb^{3+} 也能显著增强 FQs- Ce^{4+} - SO_3^{2-} 体系的化学发光,可建立流动注射敏化化学发光测定氟喹诺酮药物的新方法。将芦氟沙星注入到 Na_2SO_3 载液中,按先后顺序与 Tb^{3+} 和 Ce^{4+} 溶液混合,用化学发光检测器测量体系的相对发光强度,^[24] 结果芦氟沙星的浓度在 2.0×10^{-9} - 1.0×10^{-6} mol/L,与化学发光强度呈良好的线性关系。 Tb^{3+} 能大大增强氟罗沙星- Ce^{4+} - H_2SO_3 的化学发光,依据这个原理可建立一种简单、快速、高灵敏度、高选择性的测定氟罗沙星的方法,氟罗沙星浓度在 2.0×10^{-9} - 8.0×10^{-8} mol/L 范围内时,发光强度与氟罗沙星浓度呈良好的线性关系,方法的检出限为 8.3×10^{-10} mol/L。Zhao 研究小组利用 Tb^{3+} 能显著增强 NFLX- Ce^{4+} - SO_3^{2-} 体系的化学发光,建立了流动注射敏化化学发光测定氟喹诺酮药物的新方法。本法的线性范围为 9.0×10^{-9} - 1.0×10^{-6} mol/L,检出限为 4.5×10^{-11} mol/L。利用该法测定诺氟沙星胶囊中诺氟沙星的含量,并对血清和尿样进行回收率测定,回收率在 100.4%-105.7%,^[25] 该研究小组^[26] 还

把该增敏化学发光体系与毛细管电泳联用,建立了检测诺氟沙星和普卢利沙星的新方法。诺氟沙星和普卢利沙星可以得到基线分离,检测限分别为 0.057 μ g/mL 和 0.084 μ g/mL。这类体系的化学发光机理^[26]为:



Eu^{3+} 也能显著增强 FQs- Ce^{4+} - SO_3^{2-} 体系的化学发光,据此可建立流动注射敏化化学发光测定氟喹诺酮药物的新方法。^[27]对于左氧氟沙星、莫西沙星检测限分别为 0.100 μ g/mL 和 0.035 μ g/mL,该方法已成功地应用于氟喹诺酮药物的测定。王旭等人^[28]据此建立了镧系离子敏化化学发光法测定芦氟沙星、依诺沙星和氧氟沙星的新方法。在最佳实验条件下,芦氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星的检出限分别为 5.0×10^{-9} 、 4.0×10^{-10} 、 6.0×10^{-9} mol/L,此方法具有灵敏度高、选择性好、重现性好、简单快速的特点。Sun 等人^[29]研究了 Eu^{3+} -GTFX- $Ce(IV)$ - $S_2O_4^{2-}$ -HCl 和 Dy^{3+} -ENX- $Ce(IV)$ - $S_2O_3^{2-}$ - H_2SO_4 化学发光体系,也发现激发态的 SO_2^* 是先把能量分别转移给加替沙星和依诺沙星分子,然后再由生成的激发态加替沙星和依诺沙星把能量分别转移给 Eu^{3+} 和 Dy^{3+} ,从而产生强的 Eu^{3+} 590,619,649nm 和 Dy^{3+} 482,578nm 特征发射。

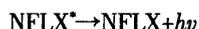
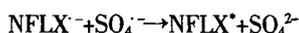
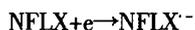
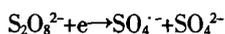
甲磺酸帕珠沙星(PZFX)与 Eu^{3+} 可形成配合物,该配合物对 MnO_4^- - $S_2O_4^{2-}$ 化学发光体系具有很强的增敏作用,且发光强度与 PZFX 的浓度成正比。^[30]所以可建立镧系离子敏化化学发光测定 PZFX 的方法,检出限为 2.6×10^{-9} mol/L。

3 电化学发光分析检测氟喹诺酮药物

3.1 氟喹诺酮直接电化学发光

Zhang^[30] 小组研究发现氧氟沙星在 $NaNO_3$ 溶液中可以直接产生电化学发光现象,结合 HPLC,建立了一种简单灵敏的检测人体血清中氧氟沙星含量的新方法。在最佳实验条件下,氧氟沙星检测的线性范围是 1.0×10^{-8} - 4.0×10^{-6} g/mL,检出限是 4×10^{-9} g/mL(S/N=3)。

本文作者^[1]在研究氟喹诺酮的电化学发光性质时发现,在中性磷酸盐缓冲溶液中,电位在 0~1.8V 范围内进行扫描,基本没有电化学发光。同样条件下,过硫酸根有较弱的电化学发光。但当氟喹诺酮和过硫酸根同时存在时,同样条件下进行电位扫描可以产生非常强的电化学发光现象,发光强度大概是单独过硫酸根存在时的 350 倍。据此可以建立简单、快速、廉价、灵敏的诺氟沙星电化学发光分析方法。我们还提出了可能的电化学发光机理,反应过程如下:



3.2 氟喹诺酮增敏鲁米诺电化学发光

章竹君小组研究发现诺氟沙星对鲁米诺在铂电极上弱的电化学发光信号的有强增敏作用,与流动注射技术的结合,建立了一种测定诺氟沙星的电化学发光分析新方法。^[2]该法测定诺氟沙星的检出限为 $4.0 \times 10^{-6} \text{g/L}$; 线性范围为 $1.0 \times 10^{-5} \sim 0.2 \text{g/L}$; 相对标准偏差为 1.2% (n=11)。该法简单、快速、灵敏,成功地用于药物制剂和尿样中诺氟沙星的测定。另外,在 $\text{NaCO}_3\text{-NaHCO}_3$ 碱性溶液中,于 1.40V 电位下电解,鲁米诺在铂电极上的弱电化学发光信号可以被甲磺酸培氟沙星强烈地增敏,可依据此建立甲磺酸培氟沙星的流动注射电化学发光分析方法。^[3]

其发光机理是:在未加入甲磺酸培氟沙星时,鲁米诺阴离子首先在电极表面被氧化,产生半醌阴离子自由基,后者将溶解氧还原为超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$), $\text{O}_2^{\cdot-}$ 与未反应的半醌阴离子自由基反应生成激发态的 3-氨基邻苯二甲酸根阴离子,激发态跃迁回基态时产生化学发光。加入甲磺酸培氟沙星后,铂电极上甲磺酸培氟沙星在很宽的电位范围内不具有电活性,基本上不发生电化学反应,但它能够与半醌阴离子自由基反应产生 H_2O_2 ,并将半醌阴离子自由基又还原为鲁米诺阴离子,产生的 H_2O_2 与鲁米诺在电极上发生电化学发光反应,产生强的光辐射。

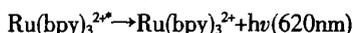
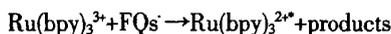
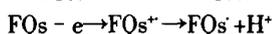
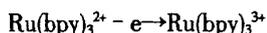
3.3 氟喹诺酮增敏联吡啶钌电化学发光

邓必阳等人^[4]基于诺氟沙星对联吡啶钌在铂电极上的电化学发光信号有增敏作用,与毛细管电泳结合,建立了一种测定诺氟沙星的电化学发光分析新方法。在优化的实验条件下,其浓度线性范围为 $0.02 \sim 10 \mu\text{mol/L}$,检出限(3σ)为 $0.0048 \mu\text{mol/L}$,本法可

直接用于尿液中诺氟沙星(NFLX)含量的测定。盐酸左氧氟沙星对联吡啶钌($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)的电化学发光信号有较强的增敏作用,王芬等人^[5]根据这个原理建立了一种检测盐酸左氧氟沙星电化学发光新方法。在最优条件下,测定盐酸左氧氟沙星的检出限为 $5 \times 10^{-9} \text{g/mL}$,此方法已应用于人尿中盐酸左氧氟沙星的测定。

Xing 等人^[6]基于恩诺沙星和环丙沙星对联吡啶钌电化学发光的增敏作用,结合毛细管电泳技术,建立了新的检测氟喹诺酮药物的方法。最佳实验条件下,对恩诺沙星和环丙沙星的检测限分别为 $10 \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 和 $15 \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。基于同样的机理,Gross 等人^[7]结合流动注射技术,也建立了检测氟喹诺酮药物的电化学发光方法。对恩诺沙星和环丙沙星的检测范围分别是 $0.1 \sim 25 \mu\text{M}$ 和 $0.2 \sim 100 \mu\text{M}$,检测限分别为 $0.04 \mu\text{M}$ 和 $0.2 \mu\text{M}$ 。

这类方法的检测原理是含哌嗪基的氟喹诺酮分子当中具有二级或三级脂肪胺结构,可以对联吡啶钌的 ECL 产生增敏作用,反应过程如下:



3.4 能量转移电化学发光

硫酸介质中,在 PtO_2 覆盖的 Pt 电极表面电化学氧化本体溶液中的 SO_3^{2-} ,产生弱发光。弱发光体是三线态二氧化硫。吡啶酸接受三线态二氧化硫的能量,产生增敏电化学发光。^[8]利用这种增敏现象,可以建立测定吡啶酸的电化学发光方法,该方法的检出限为 $3.9 \times 10^{-8} \text{mol/L}$ 。

在 0~1.2V 电压 (vs Ag/AgCl) 范围内对 Na_2SO_3 进行循环伏安扫描,在 0.78V 处可产生微弱的电化学发光。把 FQs-Tb^{3+} 加入该体系后,可极大地增强该体系的发光。根据这个原理可以测定氟喹诺酮药物的浓度。^[9,10] $\text{FQs-Tb}^{3+}\text{-SO}_3^{2-}$ 体系的电化学发光机理是: Na_2SO_3 电解氧化而产生的 ECL 可被 $\text{Tb}^{3+}\text{-FQs}$ 配合物极大地增强,ECL 峰所对应的电位与 Na_2SO_3 的氧化电位一致,电化学发光光谱表明体系产生的发射是 Tb^{3+} 的特征发射 (490nm, 545nm, 585nm 和 620nm),这说明该体系的发光来自于 Tb^{3+} 的激发态。电极电解使 Na_2SO_3 氧化产生激发态 SO_2^* , SO_2^* 通过分子间能量传递过程将能量转移给 $\text{Tb}^{3+}\text{-FQs}$ 配合物的配体,并使配体 FQs 跃迁到激发态,激发态 FQs

再通过分子内能量传递将能量传递给中心离子 Tb^{3+} 使之激发, 随后产生 Tb^{3+} 的特征发射。

4 展望

由于化学发光和电化学发光方法具有设备简单、使用简便、灵敏度高、线性范围宽等优点, 近年来, 化学分析工作者运用这两种技术对氟喹诺酮类药物含量的检测进行了大量的研究工作, 也取得了一系列可喜成果。但作为一门新技术, 化学发光和电化学发光方法还存在许多不足, 如它们都有一个共同的缺点, 就是对不同种类的氟喹诺酮药物的分析选择性较差。因此, 今后化学分析工作者将在研究和开发更加灵敏、价廉的化学发光和电化学发光稳定体系和与其他技术的联用等方面做进一步研究, 以克服该类方法选择性不佳的缺点, 达到灵敏、准确、价廉的检测目的。另外引入其它分析技术, 包括纳米技术、抗原抗体技术、适配体技术和分子印迹技术等, 将使化学发光和电化学发光分析检测氟喹诺酮药物的研究有更进一步的发展。

参考文献:

- [1] 苗智如, 蒋国军, 陈金文. 第四代氟喹诺酮类抗菌药物的研究进展[J]. 海峡药学, 2005, 17(4): 131-133.
- [2] Francis PS, Adcock JL. Chemiluminescence methods for the determination of ofloxacin [J]. Anal. Chim. Acta, 2005, 541: 3-12.
- [3] 王玉忠. 喹诺酮类药物分析方法新进展[J]. 中国药房, 2007, 18(5): 388-389.
- [4] 汪雪雁, 祁克宗, 朱良强. 氟喹诺酮类药物残留分析研究进展[J]. 安徽农业科学, 2004, 32(5): 1021-1023.
- [5] 李小燕. 喹诺酮类药物分析方法的研究进展[J]. 广西医学, 2002, 24(6): 839-843.
- [6] 范柏. 新氟喹诺酮类药物的特点及分析方法的应用与评价[J]. 中国药品标准, 2001, 2(3): 21-22.
- [7] 胡昌勤, 江江, 谷道昭. 四氧苯酮荷移反应在喹诺酮抗生素含量测定中的特异性[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(6): 371-374.
- [8] 姚武. 铽-洛美沙星体系的荧光性质研究及应用[J]. 理化检验(化学分册), 2007, (12): 1043-1047.
- [9] Ni Y.N, Wang Y.R, Kokot S. Simultaneous determination of three fluoroquinolones by linear sweep stripping voltammetry with the aid of chemometrics [J]. Talanta, 2006, 69: 216-225.
- [10] 陈辉华, 戴军, 王洪新, 等. HPLC法对鱼肉中3种四环素类和5种氟喹诺酮类兽药残留的同时测定[J]. 分析测试学报, 2008, 27(9): 951-955.
- [11] 李银环, 吕九如. 流动注射化学发光法测定3种氟喹诺酮类药物[J]. 分析化学, 2007, 35(5): 743-746.
- [12] 翟鹏. 流动注射化学发光法测定氟氧沙星[J]. 商丘师范学院学报, 2003, 19(2): 83-85.
- [13] Sun H.W, Li L.Q, Chen X.Y. Investigation on sensitized chemiluminescence systems and their mechanism for five fluoroquinolones[J]. Anal. Chim. Acta, 2006, 576: 192-199.
- [14] 饶毅. $Ce(IV)-SO_3^{2-}$ 发光体系测定氟喹诺酮类药物[J]. 福州大学学报(自然科学版), 1999, 27: 32-34.
- [15] Rao Y, Tong Y, Zhang X.R, Luo G.A, Baeyens W.R.G. Determination of ofloxacin using a chemiluminescence flow-injection method[J]. Anal. Chim. Acta, 2000, 416(2): 227-230.
- [16] Rao Y, Tong Y, Zhang X.R, Luo G.A, Baeyens W.R.G. Flow-injection chemiluminescence determination of fluoroquinolones [J]. Anal. Lett., 2000, 33: 1117-1129.
- [17] Liang Y.D, Song J.F, Yang X.F. Flow-injection chemiluminescence determination of fluoroquinolones by enhancement of weak chemiluminescence from peroxytrifluoroacetic acid [J]. Anal. Chim. Acta, 2004, 510: 21-28.
- [18] Aly F.A, Al-Tamimi S.A, Alwarthan A.A. Chemiluminescence determination of some fluoroquinolone derivatives in pharmaceutical formulations and biological fluids using $[Ru(bipy)_3^{2+}]-Ce(IV)$ system [J]. Talanta, 2001, 53: 885-893.
- [19] Wan G.H, Cui H, Pan Y.L, Zheng P, Liu L.J. Determination of quinolones residues in prawn using high-performance liquid chromatography with $Ce(IV)-Ru(bpy)_3^{2+}-HNO_3$ chemiluminescence detection [J]. Journal of Chromatography B, 2006, 843: 1-9.
- [20] 曹丰璞. 绞股蓝中微量元素的荧光法研究及司帕沙星的化学发光法分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2006.
- [21] Wang L, Yang P, Li Y.X, Chen H.Q, Li M.G, Luo F.B. A flow injection chemiluminescence method for the determination of fluoroquinolone derivative using the reaction of luminal and hydrogen peroxide catalyzed by gold nanoparticles[J]. Talanta, 2007, 72: 1066-1072.
- [22] 易琳. 铽系离子-氟喹诺酮类药物发光研究及其在核酸分析检测中的应用[D]. 北京: 北京师范大学, 2006.
- [23] Yi L, Zhao H, Chen S, Jin L, Zheng D, Wu Z. Flow-injection analysis of two fluoroquinolones by the sensitizing effect of terbium(III) on chemiluminescence of the potassium permanganate-sodium sulfite system [J]. Talanta, 2003, 61(3): 403-409.
- [24] 赵慧春. 铽敏化化学发光测定盐酸芦氟沙星[J]. 药理学报, 2002, 27(11): 876-879.
- [25] 连宁. 诺氟沙星的铽敏化化学发光法研究与应用[J]. 分析科学学报, 2002, 18(2): 111-114.
- [26] Yang Z.J, Wang X.L, Qin W.D, Zhao H.C. Capillary

- electrophoresis - chemiluminescence determination of norfloxacin and prulifloxacin [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2008, 623:231 - 237.
- [27] Ocaña J.A, Barragón F.J, Callejón M, Rosa F.D.L. Application of lanthanide-sensitised chemiluminescence to the determination of levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin in tablets[J]. *Microchim. Acta*, 2004,144:207-213.
- [28] 王旭.部分氟喹诺酮类药物的镧系离子敏化化学发光及应用[D].北京:北京师范大学,2001.
- [29] 王晓丽.镧系离子配合物化学发光法在稀土和药物中的应用[D].北京:北京师范大学,2004.
- [30] Sun Y.H, Zhang Z.J, Xi Z.J. Direct electrogenerated chemiluminescence detection in high-performance liquid chromatography for determination of ofloxacin [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2008, 623: 96 - 100.
- [31] Yao W, Wang L, Wang H.Y, Zhang X.L. Cathodic electrochemiluminescence behavior of norfloxacin/peroxydisulfate system in purely aqueous solution [J]. *Electrochim. Acta*, 2008, 54: 733 - 737.
- [32] 马红燕,郑行望,章竹君.流动注射电化学发光分析法测定诺氟沙星的研究[J].*分析化学*,2004,32(7):857-860.
- [33] 马红燕,郑行望,章竹君.流动注射电化学发光分析法测定甲磺酸培氟沙星[J].*化学研究与应用*,2004,16(5):713-716.
- [34] 邓必阳.毛细管电泳-电致化学发光测定诺氟沙星的研究[J].*分析化学*,2006,34(81):135-137.
- [35] 王芬.电化学发光及其在药物分析中的应用[D].陕西:陕西师范大学,2006.
- [36] Zhou X.M, Xing D, Zhu D.B, Tang Y.B, Jia L. Development and application of a capillary electrophoresis - electrochemiluminescent method for the analysis of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in milk[J]. *Talanta*, 2008,75:1300 - 1306.
- [37] Burkhead M.S, Wang H.Y, Fallet M, Gross E.M. Electrogenerated chemiluminescence: An oxidative-reductive mechanism between quinolone antibiotics and tris (2,2'-bipyridyl) ruthenium(II) [J]. *Anal. Chim. Acta*,2008,613:152 - 162.
- [38] 梁耀东.化学发光新体系、电化学发光新方法的研究及应用[D].西安:西北大学,2006.
- [39] 陈世程.镧系离子-氟喹诺酮类药物电致化学发光研究及其应用[D].北京:北京师范大学,2004.
- [40] Chen S.L, Ding F, Liu Y, Zhao H.C. Electrochemiluminescence of terbium(III)-two fluoroquinolones-sodium sulfite system in aqueous solution [J]. *Spectrochimica Acta Part A*,2006,64: 130 - 135.

责任编辑:胡德明

The Progress of Studies on the Analysis and Determination of Fluoroquinolone by chemiluminescence and electrochemiluminescence methods

Yao Wu

(Department of Chemistry, Huangshan University, Huangshan245041, China)

Abstract: Fluoroquinolone is widely used in clinic owing to its effective anti-bacterial property. But it should be used correctly and cannot be abused because of its possible toxic effect and adverse reactions to it. So, it is very important to detect the fluoroquinolone content in related samples. The review draws a general picture of recent developments in the analysis and determination of fluoroquinolone with chemiluminescence and electrochemiluminescence methods and looks forward to the future research directions.

Key words: fluoroquinolone; chemiluminescence; electrochemiluminescence; progress of study

作者: 姚武, Yao Wu
作者单位: 黄山学院化学系, 安徽, 黄山, 245041
刊名: 黄山学院学报
英文刊名: JOURNAL OF HUANGSHAN UNIVERSITY
年, 卷(期): 2010, 12(3)
被引用次数: 0次

参考文献(41条)

1. 苗智如, 蒋国军, 陈金文 [第四代氟喹诺酮类抗菌药物的研究进展](#) 2005(4)
2. Francis P.S., Adcock J.L. [Chemiluminescence methods for the determination of ofloxacin](#) 2005
3. 王玉忠 [喹诺酮类药物分析方法新进展](#) 2007(5)
4. 汪雪雁, 祁克宗, 朱良强 [氟喹诺酮类药物残留分析研究进展](#) 2004(5)
5. 李小燕 [喹诺酮类药物分析方法的研究进展](#) 2002(6)
6. 范柏 [新氟喹诺酮类药物特点及分析方法的应用与评价](#) 2001(3)
7. 胡昌勤, 江江, 谷道昭 [四羧苯醌荷移反应在喹诺酮抗生素含量测定中的特异性](#) 1999(6)
8. 姚武 [铽-洛美沙星体系的荧光性质研究及应用](#) 2007(12)
9. Ni Y.N., Wang Y.R., Kokot S. [Simultaneous determination of three fluoroquinolones by linear sweep stripping voltammetry with the aid of chemometrics](#) 2006
10. 陈辉华, 戴军, 王洪新, 陈尚卫, 朱松, 钮伟民 [HPLC法对鱼肉中3种四环素类和5种氟喹诺酮类兽药残留的同时测定](#) 2008(9)
11. 李银环, 吕九如 [流动注射化学发光法测定3种氟喹诺酮类药物](#) 2007(5)
12. 瞿鹏 [流动注射化学发光法测定氧氟沙星](#) 2003(2)
13. Sun H.W., Li L.Q., Chen X.Y. [Investigation on sensitized chemiluminescence systems and their mechanism for five fluoroquinolones](#) 2006
14. 饶毅 [Ce\(IV\)-S032-发光体系测定氟喹诺酮类药物](#) 1999
15. Rao Y., Tong Y., Zhang X.R., Luo G.A., Baeyens W.R.G. [Determination of ofloxacin using a chemiluminescence flowinjection method](#) 2000(2)
16. Rao Y., Tong Y., Zhang X.R., Luo G.A., Baeyens W.R.G. [Flow-injection chemiluminescence determination of fluoroquinolones](#) 2000
17. Liang Y.D., Song J.F., Yang X.F. [Flow-injection chemiluminescence determination of fluoroquinolones by enhancement of weak chemiluminescence from peroxyxynitrous acid](#) 2004
18. Aly F.A., Al-Tamimi S.A., Alwarthan A.A. [Chemiluminescence determination of some fluoroquinolone derivatives in pharmaceutical formulations and biological fluids using \[Ru\(bipy\)32+\]-Ce\(IV\) system](#) 2001
19. Wan G.H., Cui H., Pan Y.L., Zheng P., Liu L.J. [Determination of quinolones residues in prawn using high-performance liquid chromatography with Ce\(IV\)-Ru\(bpy\)32+-HNO3 chemiluminescence detection](#) 2006
20. 曹丰璞 [绞股蓝中微量元素的荧光法研究及司帕沙星的化学发光法分析](#) 2006
21. Wang L., Yang P., Li Y.X., Chen H.Q., Li M.G., Luo F.B. [A flow injection chemiluminescence method for the determinadon of fluoroquinolone derivative using the reaction of luminal and hydrogen peroxide](#)

[catalyzed by gold nanoparticles](#) 2007

22. [易琳 镧系离子-氟喹诺酮类药物发光研究及其在核酸分析检测中的应用](#) 2006
23. [易琳 镧系离子-氟喹诺酮类药物发光研究及其在核酸分析检测中的应用](#) 2006
24. [Yi L, Zhao H, Chen S, Jin L, Zheng D, Wu Z. Flowinjection analysis of two fluoroquinolones by the sensitizing effect of terbium\(III\) on chemiluminescence of the potassium permanganate-sodium sulfite system](#) 2003(3)
25. [陆燕, 赵慧春, 孙春燕, 易琳 钽敏化化学发光测定盐酸芦氟沙星](#) 2002(11)
26. [连宁, 孙春燕, 赵慧春 诺氟沙星的钽敏化化学发光法研究与应用](#) 2002(2)
27. [Yang Z. J, Wang X. L, Qin W. D, Zhao H. C. Capillary electrophoresis-chemiluminescence determination of norfloxacin and prulifloxacin](#) 2008
28. [Oca\(n\)a J. A, Barragón F. J, Callejón hi, Rosa F. D. L. Application of lanthanide-sensitised chemiluminescence to the determination of levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin in tablets](#) 2004
29. [王旭 部分氟喹诺酮类药物的镧系离子敏化化学发光及应用](#) 2001
30. [王晓丽 镧系离子配合物化学发光法在稀土和药物中的应用](#) 2004
31. [Sun Y. H, Zhang Z. J, Xi Z. J. Direct electrogenerated chemiluminescence detection in high-performance liquid chromatography for determination of ofloxacin](#) 2008
32. [Yao W, Wang L, Wang H. Y, Zhang X. L. Cathodic electrochemiluminescence behavior of norfloxacin/peroxydisulfate system in purely aqueous solution](#) 2008
33. [马红燕, 郑行望, 章竹君 流动注射电化学发光分析法测定诺氟沙星的研究](#) 2004(7)
34. [马红燕, 郑行望, 章竹君 流动注射电化学发光分析法测定甲磺酸培氟沙星](#) 2004(5)
35. [邓必阳 毛细管电泳-电致化学发光测定诺氟沙星的研究](#) 2006(81)
36. [王芬 电化学发光及其在药物分析中的应用](#) 2006
37. [Zhou X. M, Xing D, Zhu D. B, Tang Y. B, Jia L. Development and application of a capillary electrophoresis-electrochemiluminescent method for the analysis of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in milk](#) 2008
38. [Burkhead M. S, Wang H. Y, Fallet M, Gross E. M. Electrogenerated chemiluminescence: An oxidative-reductive mechanism between quinolone antibiotics and tris \(2,2'-bipyridyl\) ruthenium\(II\)](#) 2008
39. [梁耀东 化学发光新体系、电化学发光新方法的研究及应用](#) 2006
40. [陈世程 镧系离子-氟喹诺酮类药物电致化学发光研究及其应用](#) 2004
41. [Chen S. L, Ding F, Liu Y, Zhao H. C. Electrochemiluminescence of terbium\(III\)-two fluoroquinolones-sodium sulfite system in aqueous solution](#) 2006

相似文献(10条)

1. 学位论文 杨忠菊 毛细管电泳-化学发光和非接触式电导法分离和检测氟喹诺酮类药物的研究 2009

本文第一部分是基于铽(III)离子能显著地增敏铈(IV)离子-亚硫酸盐-喹诺酮发光体系的现象,建立了毛细管电泳镧系敏化化学发光法测定诺氟沙星和普卢利沙星的方法。分离在由20 mmol/L柠檬酸钠、4mmol/L柠檬酸和10 mmol/L亚硫酸钠组成的缓冲溶液中完成,缓冲溶液的pH值是6.1。化学发光溶液由2mmol/L Ce(IV)、4mmol/L Tb(III)和1.1mmol/L HCl组成。诺氟沙星和普卢利沙星在11 min内得到基线分离,检出限分别是0.057和0.084 μg/mL。迁移时间重复性和重现性相对标准偏差的最大值分别小于4.0%和4.2%。利用该方法测定了加标尿样中的诺氟沙星和普卢利沙星,回收率分别为90.6%和93.2%。化学发光法的高选择性与毛细管电泳的高分离效率相结合,使这种联用技术应用于复杂样品中喹诺酮类抗生素药物的快速分析成为可能。

本文第二部分是用电泳-非接触式电导法检测五种氟喹诺酮,即芦氟沙星、环丙沙星、恩诺沙星、加替沙星和莫西沙星。分离在42 cm×50 μm的

熔融石英毛细管内进行,背景电解质由10 mmol/L酒石酸、14 mmol/L乙酸钠和15%的甲醇组成, pH值3. 8。五种氟喹诺酮在12分钟内得到基线分离, 检出限(S/N值等于3)分别是0. 37、0. 47、0. 40、0. 45和0. 33 mg/L。迁移时间和峰面积的重复性分别为0. 65%和12. 3%; 重现性分别是1. 28%和8. 8%。同时, 将建立的实验方法与液液萃取技术联用, 用于检测加标鸡肉中的氟喹诺酮, 检出限为6. 8-11. 7 ng/g。该结果表明新建立的毛细管电泳, 非接触式电导检测法适用于复杂样品中氟喹诺酮的快速检测。

2. 学位论文 [连宁 部分氟喹诺酮类药物的光化学、敏化化学发光及荧光法的研究与应用 2001](#)

第一部分基于 Tb^{3+} -CPLX对Ce(IV)与 SO_4^{2-} 反应产生的微弱化学发光的增敏作用,建立了流动注射化学发光测定环丙沙星的方法,该法线性范围为 $1.0 \times 10^{-6} \sim 9.0 \times 10^{-9}$ mol/L;检出限为 1.4×10^{-10} mol/L,对含量为 5.0×10^{-8} mol/L的环丙沙星进行11次平行测定的相对标准偏差为2.8%。第二部分研究了洛美沙星的光化学降解反应,基于洛美沙星化学降解产物对 Tb^{3+} -Ce(IV)- SO_4^{2-} 化学发光体系的强烈增敏作用,建立了光化学发光法测定洛美沙星的方法。第三部分提出了测定加替沙星的光光度法和敏化化学发光法,对影响加替沙星荧光性质的各种因素进行了研究。第四部分初步探讨,实验中的新方法、反应机理和化学发光体系的发光机理。

3. 期刊论文 [姚武, Yao Wu 裸碳电极直接电化学发光测定诺氟沙星含量 -光谱实验室2010, 27\(2\)](#)

基于诺氟沙星能够显著增强过硫酸根的电化学发光信号,建立了一种灵敏、简便而且价廉的测定诺氟沙星含量的新方法。在最佳实验条件下,诺氟沙星浓度在0.141-6.33 μ g/mL范围内,与电化学发光信号强度呈良好的线性关系,线性回归方程为 $I_{(ECL)} = 116.4 + 73.5C_{(NFLX)}$ (μ g/mL), $r = 0.9968$,检出限为0.039 μ g/mL(S/N=3)。对4.22 μ g/mL的诺氟沙星平行测定11次,RSD为1.3%,表明该方法具有良好的重现性,并成功地应用于人尿样中诺氟沙星含量的测定。

4. 学位论文 [王晓莉 普卢利沙星及其活性体的化学发光和荧光法研究及应用 2007](#)

本文第一部分基于稀土铽(III)离子能显著增强高锰酸钾($KMnO_4$)-二连二亚硫酸钠($Na_2S_2O_8$)-普卢利沙星及其活性体的化学发光这一现象,建立了流动注射铜敏化化学发光法测定新一代氟喹诺酮类抗菌药普卢利沙星(PLIFX)及其活性体(UFX)的方法。普卢利沙星是目前氟喹诺酮类抗菌药里唯一的前体药物,经口服后,在体内迅速转化为其活性体而发挥抗菌作用。在最佳实验条件下,PLIFX及UFX的线性范围和检出限分别为 $9.0 \times 10^{-9} \sim 5.0 \times 10^{-6}$ mol/L, 2.5×10^{-9} mol/L和 $1.0 \times 10^{-8} \sim 5.0 \times 10^{-6}$ mol/L, 1.8×10^{-9} mol/L。利用该法测定了片剂中PLIFX的含量,并对血清和尿样中的UFX进行了回收率测定,回收率在93.3%~107.5%,结果令人满意。

本文第二部分是铜敏化化学发光法在普卢利沙星活性体和稀土离子铽测定中的应用。第一单元采用铽敏化荧光结合二级散射测定了普卢利沙星的活性体。铽和UFX的配合物在紫外光的照射下,能够通过分子内能量转移发射出铽的特征荧光。此配合物有两个激发峰,较大的位于273nm,较小的位于340nm附近。若采用273nm的光来激发,545nm处的发射峰就不仅包含荧光,还有二级散射。总的相对强度仍然与UFX的浓度在一定范围呈线性关系。基于此,建立了铽敏化荧光结合二级散射测定UFX的方法。线性范围为 $2.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-5}$ mol/L,检出限为 3.9×10^{-9} mol/L。第二节以四环素(TC)为配体,柠檬酸钠(Cit)作协同配体,铽作为共发光离子,采用Eu(III)-Tc-Tb-Cit体系测定了稀土离子铽。在优化的实验条件下,线性范围为 $6.0 \times 10^{-9} \sim 4.0 \times 10^{-6}$ mol/L,检出限为 1.4×10^{-9} mol/L,并用于稀土氧化物样品中铽的测定。

本文第三部分基于氧氟沙星(OFLX)能明显增敏一种新的钇(II)配合物与铈(IV)的化学发光,而建立了流动注射Ru(II)配合物-Ce(IV)-OFLX体系测定氧氟沙星的方法。方法的线性范围为 $3.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-5}$ mol/L,检出限为 4.2×10^{-9} mol/L。对片剂和眼药水中的OFLX含量进行了测定,结果令人满意。此方法也可用于其他氟喹诺酮类药物如诺氟沙星、环丙沙星等的测定。选择几种氟喹诺酮类药物与氧氟沙星进行比较,对发光机理给出了一定的解释。

5. 期刊论文 [连宁, 赵慧春, 孙春燕, 金林培, 张仲伦, 郑雁珍 加替沙星敏化化学发光与应用 -高等学校化学学报](#)

2002, 23(4)

加替沙星(Gatifloxacin, GFLX), 1-环丙基-6-氟-7-(3-甲氧基-1-哌嗪基)-8-甲氧基-1,4-二氢-4-氧-喹啉-3-羧酸/2水合物是一种新型的第三代氟喹诺酮类抗菌药物,与现有的氟喹诺酮类药物相比,增强了对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌等革兰阳性菌的抗菌活性,对厌氧菌、支原体和衣原体也有抗菌活性,拓宽了抗菌谱。该药物的水溶性好,易吸收,代谢稳定,副作用小,具有良好的药效和安全性[1,2]。其8位带有甲氧基,是光毒性最小的氟喹诺酮类药物。对此药物的分析方法的研究在临床治疗和药动学上具有重要意义。目前GFLX的分析方法仅有高效液相色谱法[3]和荧光光度法[4]。高效液相色谱法操作复杂,仪器昂贵。荧光光度法干扰大,不适于生物样品的测定。我们依据 Tb^{3+} -GFLX能极大地增强Ce(IV)- Na_2SO_3 产生的微弱化学发光现象,提出了 Tb^{3+} -GFLX-Ce(IV)- Na_2SO_3 敏化化学发光测定GFLX的新方法。此方法灵敏度高,测定范围广,仪器和操作简单,不需要光源和无光散射等背景干扰的特点,尤其与流动注射相结合,测定简单快速,重现性好。线性范围为 $2.0 \times 10^{-8} \sim 1.0 \times 10^{-6}$ mol/L,检出限为 3.5×10^{-9} mol/L,相对标准偏差为3.2%($c = 1.0 \times 10^{-7}$ mol/L, $n = 11$)。此法用于生物液体中GFLX的测定,不需预先分离,适当稀释即可测定。本文简述了发光机理。

6. 学位论文 [陈培云 Ag\(III\)配合物化学发光体系与发光机理及其在药物分析中的应用研究 2010](#)

化学发光分析法具有高灵敏度、线性范围宽、分析速度快、仪器设备简单、操作方便、易于实现自动化等优点,已被成功地应用于生物技术、药学、分子生物学、临床医学和环境检测等领域中许多重要的无机和有机种类的分析。化学发光试剂是化学发光分析得以实施的基础,研究、开发新的发光试剂以及从已有的商品化试剂中寻找新的化学发光试剂,建立新的化学发光体系,对于提高化学发光分析的灵敏度、拓展化学发光分析的应用范围有着重要的意义。

过渡金属超常氧化态例如 $Ag(III)$ 、 $Cu(III)$ 、 $Ni(IV)$ 可以借助于与适当的多齿配体络合而稳定存在于碱性介质中,在适当的条件下它们都是稳定性较高的强氧化剂,其配离子由于其结构的特殊性,能产生自由基,其被广泛用于无机、有机物的反应动力学及氧化机理的研究中,遗憾的是他们在分析化学方面的应用研究较少,二过硫酸合银(III)在化学发光分析中的研究及其应用更少。

本研究从过渡金属超常氧化态出发,对超常氧化态配合物化学发光特性进行了初步探索。本研究主要集中于两个方面,一方面建立 $Ag(III)$ 配合物化学发光体系,探讨其化学发光机理。另一方面是在药物分析中的应用研究。主要研究内容如下:

1超常氧化态配合物光谱化学特性与化学发光机理对超常氧化态配合物酸介质体系化学发光特性进行了初步探索。首次较为系统地酸性介质中 $Ag(III)$ 配合物氟喹诺酮药物的化学发光机理进行研究,同时对碱性介质中 $Ag(III)$ 配合物鲁米诺反应体系的化学发光机理进行了初步地探讨。

2 $Ag(III)$ 配合物-化学发光体系在医药及体液分析中的应用建立了一种新的化学发光体系- $Ag(III)$ -H2SO4,结合流动注射技术,实现了对医药、体液中的诺氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星及左氧氟沙星的高灵敏度测定。在优化的实验条件下,其线性范围分别为 $1.3 \times 10^{-8} \sim 5.4 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$ 、 $2.5 \times 10^{-8} \sim 3.3 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$ 、 $2.2 \times 10^{-8} \sim 4.5 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$ 、 $1.9 \times 10^{-8} \sim 4.9 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$,检出限分别为 3.1×10^{-9} mL $^{-1}$ 、 2.3×10^{-9} mL $^{-1}$ 、 5.3×10^{-9} mL $^{-1}$ 、 1.1×10^{-8} mL $^{-1}$,该方法具有灵敏度高、线性范围宽、分析速度快、操作方便、简单可行等优点。

3 $Ag(III)$ 配合物-化学发光体系测定牛奶和人体液中氟喹诺酮利用新的化学发光体系- $Ag(III)$ -H2SO4,实现了对恩诺沙星、洛美沙星和培氟沙星的高灵敏度检测,其检出限分别为 9.1×10^{-9} mL $^{-1}$ 、 3.1×10^{-9} mL $^{-1}$ 和 4.4×10^{-9} mL $^{-1}$,线性范围分别为 $3.0 \times 10^{-8} \sim 3.7 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$ 、 $4.0 \times 10^{-7} \sim 3.0 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$ 、 $1.5 \times 10^{-7} \sim 2.8 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$,该方法已被成功地应用于食品、药剂和人体液中三种沙星的测定,并探讨和比较了其化学发光特性。

4 $Ag(III)$ 配合物-鲁米诺化学发光增敏效应与羟基喜树碱分析基于在碱性溶液中二(氢过碘酸)合银(III)配离子与低浓度的鲁米诺产生弱的化学发光,羟基喜树碱可以增强化学发光强度且其浓度成线性关系,建立了一种简单、灵敏、快速、方便地测定羟基喜树碱的化学发光新方法,方法的检出限为 6.5×10^{-9} mL $^{-1}$,羟基喜树碱浓度在 $2.0 \times 10^{-8} \sim 8.0 \times 10^{-6}$ mL $^{-1}$ 范围内与发光强度呈线性。对浓度为 1.6×10^{-7} mL $^{-1}$ 羟基喜树碱进行11次平行测定,相对标准偏差为2.1%。该法对血清和尿液进行了回收率测定,回收率在97.0%~108.3%,结果令人满意,并初步探讨了可能的增敏化学发光机理。

5 $Ag(III)$ 配合物-鲁米诺化学发光抑制效应与磺胺类药物分析基于在碱性溶液中二(氢过碘酸)合银(III)配离子氧化鲁米诺产生强的化学发光,磺胺类药物对这一化学发光反应有较强的抑制作用,据此建立了一种简单、灵敏、快速、方便地测定磺胺类药物的化学发光分析新方法,对磺胺嘧啶、磺胺甲氧嘧啶、磺胺间二甲氧嘧啶的检出限分别为 7.2×10^{-9} 、 1.7×10^{-8} 、 8.3×10^{-9} mL $^{-1}$,该方法对尿样、血样中磺胺嘧啶、磺胺甲氧嘧啶、磺胺间二甲氧嘧啶进行了回收率测定,三种磺胺药物的回收率在91.3%~112%之间,相对标准偏差($n = 5$)为1.6~2.8%。结果令人满意,并初步探讨了可能的抑制化学发光机理。

7. 会议论文 [饶毅, 童彦, 罗国安, 张新荣 Ce\(IV\)-SO \$_4^{2-}\$, 3>化学发光体系测定氟喹诺酮类药物 1999](#)

发现氟喹诺酮类药物诺氟沙星(NF)、盐酸环丙沙星(CP)、氧氟沙星(OF)、盐酸洛美沙星(LM)均可在Ce(IV)- $Na_2S_2O_8$ 化学发光体系中

产生响应, 据此对上述4种药物进行化学发光测定。方法的检出限分别为诺氟沙星 $0.33 \mu\text{mol/L}$, 盐酸环丙沙星 $0.33 \mu\text{mol/L}$, 氧氟沙星 $0.04 \mu\text{mol/L}$, 盐酸洛美沙星 $0.33 \mu\text{mol/L}$ 。

8. 学位论文 梁耀东 化学发光新体系、电化学发光新方法的研究及应用 2006

化学发光(简称CL)是化学反应的反应物或生成物吸收了反应释放的化学能, 电子由基态跃迁至激发态, 再由激发态返回基态时所产生的光辐射。化学发光行为往往决定于氧化剂的化学性质和光谱性质。然而, 常见的氧化剂往往存在着不同的缺陷。例如, 使用高锰酸钾作为氧化剂时, 由于高锰酸钾的吸收光谱与化学发光光谱严重重叠, 导致化学发光信号的降低。使用Ce(IV)或NBS作为氧化剂时, 由于它们在水溶液中稳定性较差, 而引起化学发光信号的不稳定。在线生成不稳定氧化剂, 可以提高化学发光信号的稳定性。有两种在线产生不稳定氧化剂的方法。一是利用电化学方法在线生成不稳定氧化剂。电生氧化剂呈现出初生态的特点, 因此具有很高的反应活性。但此种方法只适合于一些不稳定的无机氧化剂, 例如Mn(III)、Co(III)等。二是利用化学发光, 在线合成不稳定氧化剂。这种合成方法不仅简单, 而且能保持不稳定氧化剂的反应活性。然而, 在化学发光分析中涉及在线合成不稳定氧化剂的报道非常少。因此, 利用在线合成的不稳定氧化剂将有助于进一步扩大化学发光分析的研究领域。

与化学发光分析法相比, 电化学发光分析法不仅具有化学发光分析法的灵敏度高和线性范围宽等优点, 而且在许多方面优于化学发光分析。第一, 不稳定的化学试剂和中间体在电极表面定量的生成, 且迅速进行化学发光反应。第二, 因为电化学反应是可以通过改变所施加的电位加以控制, 所以可以有选择地控制化学反应而不需要采取额外的分离手段。第三, 电化学氧化能力是连续的, 在同一化学条件下可以通过控制电位加以改变电化学发光能力。然而, 到目前为止, 只有湮灭反应、鲁米诺反应和金属配合物-共反应物等几种电化学发光反应类型。除了上述电化学发光反应类型外, 还可能存在其它类型。因此, 研究新的电化学发光类型及在原有电化学发光体系的基础上扩充其应用范围对发光分析的发展和有着十分重要的意义。

本文内容包括两个部分。第一部分是文献综述, 详细阐述了2000-2006年间化学发光和电化学发光分析法在分析方面的最新进展。

第二部分是研究报告。第一, 利用酸性过氧化氢与亚硝酸钠在线合成不稳定试剂过氧亚硝酸。过氧亚硝酸存在三种状态: 顺式-过氧亚硝酸、反式-过氧亚硝酸和激发态过氧亚硝酸。这三种状态的过氧亚硝酸都具有强的氧化性和过氧化性, 且激发态过氧亚硝酸还具有高的能量。当在线合成的过氧亚硝酸与咪唑类药物、喹唑酮类药物或色氨酸混合时产生较强的化学发光。本文先讨论其发光机理, 再利用该化学发光现象, 拟定了流动注射化学发光法测定上述药物的新方法。第二, 虽然电化学发光分析法具有灵敏度高、线性范围宽和仪器设备简单等优点, 但电化学发光类型较少, 因此有必要寻找新的电化学发光类型。本文提出了两种新的电化学发光反应类型: 连续的电化学氧化和化学氧化型电化学发光和连续的化学氧化型电化学发光, 并利用这两种模型拟定了测定利福平、异烟肼和声丁的流动注射电化学发光法。第三, 以亚硝酸钠为能量转移剂, 利用亚硝酸钠弱电化学发光体系, 拟定了测定吡嗪酸的能量转移电化学发光法。具体内容如下:

一、过氧亚硝酸弱化学发光体系的研究及其它在化学发光分析中的应用1. 利用过氧亚硝酸产生激发态吡嗪酸的流动注射化学发光法

在酸性介质中, 过氧化氢与亚硝酸钠反应产生过氧亚硝酸。过氧亚硝酸具有强的氧化性, 它氧化吡嗪产生激发态吡嗪酮和激发态4-羟吡嗪。当它们回到基态时, 产生较强的化学发光。据此, 本文拟定了测定吡嗪酸的新方法。方法的检出限为 $8.6 \times 10^{-8} \text{mol/L}$ 。

2. 基于过氧亚硝酸能量转移机理测定氟喹唑酮的研究

在酸性介质中, 过氧化氢与亚硝酸钠反应产生弱发光。该弱发光来自激发态过氧亚硝酸。环丙沙星、诺氟沙星和氧氟沙星接受激发态过氧亚硝酸的能量, 产生增强化学发光。据此, 本文拟定了测定环丙沙星、诺氟沙星和氧氟沙星的流动注射化学发光法。测定环丙沙星、诺氟沙星和氧氟沙星的检出限分别为 4.5×10^{-8} 、 5.9×10^{-8} 、 $1.1 \times 10^{-7} \text{mol/L}$ 。

3. 基于过氧亚硝酸的过氧化性和环氧化性测定色氨酸的研究

在酸性介质中, 过氧化氢与亚硝酸钠反应产生过氧亚硝酸。过氧亚硝酸具有很强的过氧化性和环氧化性, 能够与色氨酸发生反应, 先生成过氧化物; 生成的过氧化物不稳定, 再转变为环氧化物; 当环氧化物分解时, 伴随较强的化学发光。据此, 本文拟定了测定色氨酸的新方法。方法的检出限为 $1.8 \times 10^{-7} \text{mol/L}$ 。

4. 基于在线合成过氧亚硝酸能量转移机理测定吡嗪酸的研究

吡嗪酸对酸性过氧化氢与亚硝酸钠反应产生弱发光, 具有很强地增敏作用。据此, 本文拟定了测定吡嗪酸的新方法。方法的检出限为 $6.3 \times 10^{-8} \text{mol/L}$ 。二、电化学发光反应新类型的研究及其它在分析中的应用

1. 连续的电化学氧化和化学氧化型电化学发光

本文提出了一种新的电化学发光反应类型, 被命名为连续电化学氧化和化学氧化型电化学发光。它在发光机理上, 完全不同于湮灭和共反应类型的电化学发光。我们以利福平为样本化合物, 详细研究了这种类型的电化学发光机理。电化学氧化利福平生成利福平半醌自由基, 该自由基进一步氧化生成激发态醌式利福平; 当激发态醌式利福平回到基态时产生化学发光。这种类型的化学发光选择性好、简单, 可以有效避免副反应发生。另外, 本文利用K2S2O8存在下的电化学发光, 并结合流动注射技术, 建立了一种简单、快速测定利福平的新方法。方法的检出限为 $3.9 \times 10^{-8} \text{mol/L}$ 。

2. 连续电化学氧化和化学氧化的电化学发光法测定异烟肼

在碱性胶束溶液中, 电化学氧化异烟肼生成自由基; 溶解氧在进一步氧化该自由基产生较强的电化学发光。发光体是激发态异烟酰胺。根据这一现象, 本文拟定了测定异烟肼的流动注射电化学发光法。方法的检出限为 $2.9 \times 10^{-7} \text{mol/L}$ 。

3. 流动注射直接电化学氧化发光法测定声丁的研究

在碱性胶束溶液中, 电化学氧化声丁生成半醌自由基, 再进一步电化学氧化该自由基产生较强的电化学发光。发光体是激发态醌式声丁。根据这一现象, 本文拟定了测定声丁的流动注射电化学发光法。方法的检出限为 $1.9 \times 10^{-7} \text{mol/L}$ 。

4. 能量转移电化学发光法测定吡嗪酸的研究

在硫酸介质中, 在PtO2覆盖的Pt电极表面电化学氧化本体溶液中的亚硫酸钠, 产生弱发光。弱发光体是三线态二氧化硫。吡嗪酸接受三线态二氧化硫的能量, 产生增强化学发光。利用增敏现象, 本文拟定了测定吡嗪酸的流动注射电化学发光法。方法的检出限为 $3.9 \times 10^{-8} \text{mol/L}$ 。

9. 学位论文 张迎雪 毛细管电泳化学发光均相免疫分析和药物分析研究 2008

均相免疫分析(Homogenous Immunoassay)是在免疫反应后, 不需将标记的游离抗原(或抗体)与标记的免疫复合物分离, 直接在溶液中对抗原或抗体进行测定。其特点是操作简便, 省时。将具有高效分离性能的毛细管电泳(Capillary Electrophoresis, CE)技术用于免疫分析, 可有效消除干扰, 结合高灵敏度的化学发光检测方法, 可大大提高测定的灵敏度。这样, 一直困扰着均相免疫分析的选择性和灵敏度问题在毛细管电泳技术和化学发光检测联用后, 都得到了较好的解决, 使之成为一种取样少, 灵敏度高, 重现性好, 容易实现自动化分析的均相免疫分析方法, 具有较大的发展潜力。

在药物分析方面, 毛细管电泳以其优良的分离性能, 加之与各种检测方法的联用技术迅速发展起来, 在体内药物代谢、药代动力学研究和药物质量控制, 基于药物靶点的研究, 特别在处理纳升级样品和单细胞分析等方面正在成为一种重要的工具。对了解药物在体内的吸收、分布、代谢、转化, 减少药物的毒副作用, 改造药物分子结构以及提高疗效都具有十分重要的意义。

1. 毛细管电泳化学发光免疫分析

本文的第一部分主要基于辣根过氧化物酶对鲁米诺-过氧化氢发光底物溶液的催化作用, 利用不同的免疫分析模式, 和不同的发光增敏剂, 对病毒和激素类物质进行了定量的测定。主要有三个内容: 一是同时应用竞争和非竞争免疫分析法测定了人体血清中乙型肝炎表面抗原和表面抗体; 二是用非竞争免疫分析法测定了人体血清中的促黄体生成激素; 三是用竞争性免疫分析法测定了促卵泡生成素。

(1) 毛细管电泳化学发光免疫分析人体血清中的乙型肝炎表面抗原和表面抗体

本文提出一个毛细管电泳(CE)化学发光(CL)检测的高灵敏的均相免疫方法测定了人体血清中的乙型肝炎表面抗原和表面抗体。以辣根过氧化物酶(HRP)作为酶标物标记的乙型肝炎表面抗原(HBsAg*)作为研究对象详细优化了化学发光条件和电泳条件, 源于HRP对鲁米诺过氧化氢发光反应的催化作用。对碘苯酚作为此发光反应的增敏剂。发光检测池设计的比较独特, 不存在任何死体积和稀释效应。该方法分别采用竞争和非竞争模式测定了人体血清中的乙型肝炎表面抗原和表面抗体。在最优条件下, 乙型肝炎表面抗原和表面抗体的线性范围分别是 $1 \sim 400 \text{ pmol/L}$ ($R=0.9988$)和 $2 \sim 200 \text{ mIU/mL}$ ($R=0.9981$), 检出限分别是 0.4 pmol/L 和 1 mIU/mL 。以 80 pmol/L HBsAg* ($n=7$)作为研究对象, 峰面积的相对标准偏差是4.2%, 偏差是 $-0.03\% \sim +0.05\%$ 。本研究, 利用硼酸做为电泳缓冲液, 6分钟内, 游离的HBsAg*和结合的HBsAg*免疫结合物得到了很好的分离。我们将实验结果和传统的酶联免疫吸附法做了对比, 进一步阐述了CE-CL免疫法在临床诊断上的可行性。

(2) 毛细管电泳化学发光非竞争免疫法测定人体血清中的促黄体生成激素

基于毛细管电泳化学发光检测的非竞争免疫法测定了人体血清中的促黄体生成激素(LH), 对于血清样品的发光条件和分离条件都进行了详细的研究。在本研究中, 辣根过氧化物酶(HRP)标记的单克隆抗体能增敏鲁米诺-过氧化氢的发光反应, 而被测定的LH能与过量的HRP酶标抗体反应。在碱性电泳缓冲液和 15 kV 高压电压下, 游离的酶结合物和免疫结合物在14分钟内能完全分离。为了提高灵敏度, 采取了一系列措施, 包括选择对碘苯酚作为化

学发光增敏剂,设计了一个独特的检测池。在优化的实验条件下,LH浓度在1~200 mIU/mL范围内与化学发光信号成良好的线性关系并绘制了标准曲线,方法的检出限为0.08 mIU/mL。与酶联免疫法相比,该方法的检出限降低了12倍左右,并成功的应用于人血清中的LH的分离测定。

(3) 竞争性毛细管电泳化学发光免疫测定促卵泡生成素

本文建立了一种毛细管电泳化学发光(CE-CE)竞争免疫分析方法,测定了人体血清中促卵泡生成素(FSH)。该方法是基于FSH与酶标FSH竞争结合FSH抗体的竞争免疫化学反应,经CE分离了免疫结合物和酶标FSH,在反应毛细管的窗口处与化学发光试剂混合,能及时被检测器检测到产生的化学发光。检出限受很多因素影响,包括免疫结合物的稳定性、分析时间的长短、增敏剂的选择等,这些因素直接影响到灵敏度。因此,本实验中选择了四苯硼钠作为化学发光的增敏剂,加之检测器的独特设计,使该方法的灵敏度显著提高了。15分钟内,15kV分离电压下,酶标FSH和免疫结合物在碱性硼酸钠运行缓冲液中得到了很好的分离。在最优条件下,FSH的线性范围在0~100 mIU/mL,检出限为0.06 mIU/mL。与ELISA方法相比,灵敏度提高了近30倍。

2. 毛细管电泳药物分析研究

本论文的第二部分主要由两部分组成:基于毛细管电泳激光诱导荧光法药物分析和基于毛细管电泳化学发光法药物分析,并已应用到神经递质类药物及其代谢物、食品添加剂、氟喹诺酮类药物和安定类药物的检测。

(1) 毛细管电泳激光诱导荧光法同时测定人血中左旋多巴及其代谢物

本研究提出了一个快速、灵敏和可再生的电泳法用于测定人血中的左旋多巴及其代谢物多巴胺。作为脱羧酶活性的抑制剂—卡比多巴对左旋多巴代谢的影响也做了研究。室温避光振荡条件下,左旋多巴和其它成分被异硫氰酸酯荧光素衍生12小时,13min内,经毛细管区带电泳分离激光诱导荧光检测并进行了定量分析。在实验最佳优化条件下,左旋多巴和多巴胺的线性范围分别是 $3.0 \times 10^{-8} \sim 4.0 \times 10^{-6}$ mol/L和 $1.0 \times 10^{-8} \sim 2.0 \times 10^{-6}$ mol/L,检出限分别是 7.8×10^{-9} mol/L (39.0 amol)和 3.1×10^{-9} mol/L (15.5 amol)。该方法已成功用于口服药后人血中左旋多巴和多巴胺浓度的监测。

(2) 毛细管电泳化学发光法同时测定猪尿中的沙丁胺醇、克伦特罗和己烯雌酚

本文提出一个灵敏的、快速的毛细管电泳化学发光检测法同时在线检测沙丁胺醇、克伦特罗和己烯雌酚。基于沙丁胺醇、克伦特罗和己烯雌酚经毛细管分离后对铁氰化钾氧化鲁米诺发光的增敏作用,采用实验室自制的发光反应的流通池,避免了任何死体积和稀释效应的干扰,在350秒内,三种物质在分离毛细管磷酸盐缓冲液(pH6.5)能够完全分离后,与化学发光试剂反应并在检测窗口中部可直接检测剑最大发光值。在一系列优化条件下,沙丁胺醇、克伦特罗和己烯雌酚的检出限分别为 0.8×10^{-9} mol/L、 1.0×10^{-9} mol/L和 2.0×10^{-9} mol/L。该方法已应用到猪尿中残留的沙丁胺醇、克伦特罗和己烯雌酚的含量测定,方法的回收率小于103%。

(3) 毛细管电泳化学发光法同时检测尿样中的氟喹诺酮类药物

建立了一个毛细管电泳化学发光联用技术,用于快速、准确同时测定了氟喹诺酮类药物—氧氟沙星(OF)、诺氟沙星(NF)和环丙沙星(CPF)。根据Ce(IV)在酸性条件下氧化Na₂(SO₃)产生化学发光,氟喹诺酮类药物的存在能增敏这一发光反应的事实,结合流动注射技术和毛细管区带电泳,使得被毛细管电泳分离出来的三种药物由于迁移时间的不同,先后与发光试剂相遇,并产生瞬时较强的发光。由于发光反应的位置可人为控制,流路自行合理设计,所以检测到最大发光的同时,避免了死体积的存在和柱后稀释效应的产生。在最优化的实验条件下,CL强度与OF, NF和ICPF浓度分别在 $2.0 \times 10^{-8} \sim 6.0 \times 10^{-6}$ g/mL, $2.0 \times 10^{-8} \sim 4.0 \times 10^{-6}$ g/mL和 $5.0 \times 10^{-8} \sim 5.0 \times 10^{-6}$ g/mL范围内呈线性关系,检出限分别为 3.3×10^{-9} g/mL, 4.5×10^{-9} g/mL和 5.8×10^{-9} g/mL。对 2.0×10^{-7} g/mL的OF进行了11次平行测定,相对标准偏差为3.1%。将本方法用于人体服药尿样和合成尿样中氟喹诺酮类药物的测定,结果令人满意。

(4) Ce(IV)-罗丹明6G化学发光体系与毛细管电泳联用同时测定氯丙嗪和异丙嗪

本文提出了一种毛细管电泳化学发光联用技术同时测定氯丙嗪和异丙嗪。利用在酸性条件下,氯丙嗪和异丙嗪能被Ce(IV)氧化,然后将能量转移给荧光发射体—罗丹明6G,并以化学发光形式释放能量。基于此,结合流动注射技术,以10mmol/L KH₂PO₄/H₃PO₄(pH 3.5)为运行缓冲液,分离电压15kV,在4分钟内,实现了两种药物的分离。由于氯丙嗪和异丙嗪的结构和分子量都比较接近,使得迁移时间也很接近,为了增强实验的准确性,采用互为内标法绘制标准曲线,线性范围分别为 $4.0 \times 10^{-8} \sim 2.0 \times 10^{-6}$ g/mL和 $2.0 \times 10^{-6} \sim 2.0 \times 10^{-6}$ g/mL,检出限分别为5.6ng/mL和3.4 ng/mL,对 2.0×10^{-6} 异丙嗪平行测定了9次,相对标准偏差(RSD)为2.8%。该方法用于同时测定人血清中的氯丙嗪和以丙嗪,结果令人满意。

10. 会议论文 赵慧春 Tb(III)、Eu(III) 稀土配合物探针在化学发光分析中的应用 2007

Tb(III)、Eu(III) 稀土离子与某些配体形成的螯合物,由于配体本身的性质、中心离子、配位体成键及溶剂等因素影响,使其化学性质、发射波长、发光强度、发光寿命等产生很大变化,利用这些特性对Tb(III)、Eu(III) 稀土离子和配体已作过大量的分析研究。

本文采用Tb(III), Eu(III) 稀土离子作探针,利用Tb³⁺+FQs (Eu³⁺+FQs)能配位的特点,创立了流动注射铜系离子敏化化学发光测定氟喹诺酮类药物的新方法。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_hsxyxb201003016.aspx

授权使用: 黄山学院学报(qkhsxy), 授权号: 11dcd9c6-e111-42ba-84d1-9ebd00ae11d0

下载时间: 2011年4月6日