

★综述★

盐酸利多卡因分析方法进展*

刘翠, 吐尔洪·买买提**, 穆赫塔尔·伊米尔艾山

(新疆大学化学与化工学院, 乌鲁木齐 830046)

摘要: 盐酸利多卡因是目前常用的一种局部麻醉药和抗心律失常药物。本文主要综述有关利多卡因药品制剂的容量分析、光度分析、色谱分析, 以及血清和血浆样品预处理及其高效薄层色谱法、高效液相色谱及胶束电动毛细管电泳法的研究情况, 希望为以后的研究提供借鉴。

关键词: 盐酸利多卡因; 含量测定; 样品前处理; 色谱法; 光谱法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)01-0204-06

Review on assays of lidocaine hydrochloride*

LIU Cui, Turghun Muhammad**, Mukhtar Imehasan

(College of Chemistry & Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046, China)

Abstract Lidocaine hydrochloride is widely used as a local anesthetic and arrhythmia drug. This article reviewed determination of lidocaine hydrochloride in pharmaceutical preparations and pretreatment as well as determination of biological samples such as serum and plasma with efficient thin-layer chromatography, high performance liquid chromatography and micellar electrokinetic capillary electrophoresis, providing reference for future research.

Key words lidocaine hydrochloride assay; sample pretreatment; chromatographic method; spectroscopic method

盐酸利多卡因 (lidocaine hydrochloride, LD), 化学名为 2-二乙氨基-N-(2,6-二甲基苯基)乙酰胺盐酸盐一水合物, 本品为局麻药及抗心律失常药, 局麻作用较强, 适用于表面麻醉、浸润麻醉、传导麻醉和硬膜外麻醉; 也用于急性心肌梗死后室性早搏和室性心动过速, 或洋地黄类中毒、心脏外科手术及心导管引起的室性心律失常。LD 血药浓度过高时, 可产生中枢神经系统及心血管系统的毒性反应, 一般认为 LD 一次用量不能超过 $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 总用量不能超过 400 mg LD 血药浓度 $6 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 则可频发严重毒性反应, 其受剂量和浓度、用药部位和方法、是否加用血管收缩药及血浆蛋白浓度等因素影响^[1]。

本文综述了在药剂、尿液、脊髓、血液中的不同测定方法。

1 盐酸利多卡因制剂的含量测定

1.1 容量分析法 2005 年版中国药典测定 LD 对照品以冰醋酸为溶剂, 加醋酸汞, 以结晶紫为指示剂, 用高氯酸滴定法测定^[2]。

1.2 光度分析方法

1.2.1 可见分光光度法 LD 的紫外吸收很弱, 通过加入一定量的显色剂, 溶液颜色发生改变, 建立测定 LD 的光度法^[3~6]。秦宗会等利用 LD 与曙红亚甲基蓝染料在 $\text{pH} = 5.74$ 的醋酸-醋酸钠缓冲溶液中反应生成离子缔合物, 建立测定 LD 的光度法^[6]。如果显色剂为溴甲酚紫存在的情况下, 无需任何酸碱环境和活性剂, 方法准确可靠, 回收率可达到 100.25% 和 101.03%^[3]。

1.2.2 化学发光法 化学发光法主要是利用酸性介质中 LD 被质子化后与 AuCl_4^- 形成离子缔合物, 当该缔合物进入鲁米诺的逆胶束“水池”中时, 离解

* 国家自然科学基金 (20765005) 资助项目; 新疆维吾尔自治区高校科研计划青年教师科研启动基金 (XJEDU2007S05); 新疆大学博士启动基金 (BS080113) 资助

** 通讯作者 Tel 13669929903; E-mail turghunm@xju.edu.cn

出来的 AuCl_4^- 与鲁米诺产生化学发光并且化学发光强度与 LD 的浓度在一定范围内呈线性关系。据此,唐国风等建立了一种流动注射化学发光测定 LD 的新方法,实验中随着所用的 LD 和氯金酸浓度的增大,化学发光强度也逐渐增强^[7]。由于 LD 的摩尔吸光系数非常小,在用光度法测定其含量时往往借助其所处的“环境”,通过优化介质条件,建立测定 LD 含量的光度法,与药典比较,方法灵敏度高、选择性好、安全可靠,适用于基层药品的质量控制。

表 1 LD 电化学测定方法

Tab 1 Electrochemical assays of lidocaine hydrochloride

测定方法 (analytic method)	线性扫描极谱法 (linear sweep polarography)	毛细管电泳法 (capillary electrophoresis)
仪器 (instrument)	JP-2 型示波极谱仪 (JP-2 Model Oscilloscopic Polarograph)	贝克曼 (Beckman) P/ACE 5000
电解质 (electrolyte)	B. R. 缓冲溶液 (B. R. buffer solution), pH = 9.15	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 - \text{H}_3\text{PO}_4$ 缓冲体系 (phosphate buffer), pH = 5.0
线性范围 (linear range) / $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.04 ~ 0.8	0.1 ~ 12.5
回收率 (recovery) / %	100.7 ~ 102	96.80 ~ 105.8
检出限 (LOD) / $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	20	10

基于 LD 的结构特点,选用毛细管区带电泳分离模式,探讨毛细管电泳条件的选择和优化,方法简便、快速、灵敏,检测限可达到 $10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[10]。

1.4 色谱法

1.4.1 薄层色谱法 薄层色谱是一种快速、简便、高效、经济、应用广泛的色谱分析方法。有几篇文献报道此方法测定 LD^[11,12]。其中, Ljiljana Zivanovic 等^[11]用硅胶 G 薄层板做为固定相,异丙醚-丙酮-二乙胺 (85:10:5) 作为展开剂, 254 nm 处检测 LD。后来他们又建立测定剂中 LD 的 RP-HPLC 法与上述 TLC 法比较,发现 TLC 法准确性好和精密度高,但灵敏度和线性范围及重复性不及 HPLC 法,由于薄层色谱法分析过程快速简单,在常规分析中有一定的优势^[12]。

1.4.2 高效液相色谱法 盐酸利多卡因注射液的含量测定《国家药品标准》第 11 册采用 HPLC 法^[13]: 流动相为 pH = 3.4 醋酸溶液-甲醇 (40:60), 据王玲娜等报道,在原色谱条件下,溶液主峰与溶剂峰和其他杂质峰未达到良好分离,峰面积积分产生偏差,以致结果偏高,通过对色谱条件的优化 (水相的 pH = 3.4; 有机相的种类及配比为水相 70:乙腈 30 流量 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温 25°C), 结果较理想^[14]。酸性条件下对 LD 的测定虽然基本上可满足定量要求,但由于 LD 出峰时间比较靠前,柱效比较低,理论塔板数难以达到中国药典要求的 2000^[2]。很多文献报道过的方法是通过调节流动相的 pH 为酸性,抑制 LD 的电离,从而增加药物在

1.3 电化学方法

测定 LD 制剂含量如表 1。中国药典采用氢氧化钠为滴定剂 ($0.0197 \text{ g} \cdot \text{mg}^{-1}$) 进行电位滴定胶浆中的 LD,操作十分冗繁^[8]。孟召辉等利用 LD 与亚硝酸钠形成的亚硝化衍生物具有良好的电活性的性质,在 Britton-Robinson (简称 B. R. 由磷酸、醋酸、硼酸混合,加入一定量氢氧化钠配制而成) 缓冲溶液 (pH = 9.15) 中,于 -0.48 V 时产生灵敏的极谱还原峰^[9]。

色谱柱的保留,但由于 LD 的水溶性强,流动相的酸性很难抑制 LD 的电离,LD 难在色谱柱中保留,容易被流动相带走,使其出峰时间很靠前 (小于 4 min),理论塔板数低,柱效低^[14~18]。

2005 年版中国药典测定 LD 注射液的 HPLC 法中流动相为乙腈-磷酸溶液, pH = 8.0 理论塔板数不低于 2000^[2]。单晓芸等采用与药典相同的流动相, C_{18} 柱,由于流动相中乙腈浓度为 50%,抑制了 C_{18} 柱上残留硅羟基的干扰,因而拖尾得到了改善^[19]。柯光明等采用 HPLC 法,用碱性缓冲液作为流动相,以外标法测定 LD 贴剂中的药物含量,通过调节缓冲液浓度和 pH,可以方便地调整药物的出峰时间 (6.68 min) 和峰形的对称性,并且色谱柱理论塔板数能达 4500 以上^[20]。

2 生物样品中利多卡因测定

2.1 前处理

2.1.1 溶剂萃取法

溶剂萃取是一种应用广泛的经典样品预处理技术,利用待分析组分与生物样品中的干扰杂质在互不相溶的 2 种溶剂中的分配系数不同而提取并纯化样品。周密妹等利用血浆样品用氯仿-环己烷-异丙醇 (60:30:10) 进行萃取,与 HPLC 相结合测定兔血浆中 LD 含量,测定结果回收率高,精密度好,而且操作简便^[21]。溶剂萃取法是去除样品中干扰物质的非常有用的方法,是一种典型的非选择性前处理方法,但需要大量的有机溶剂,且操作烦琐,耗时长,不宜于自动操作。

1996年 CantweU 等提出了液相微萃取技术,萃取效率高,消耗有机溶剂少,且具有快速、灵敏等优点^[22]。通常尿样中局部麻醉剂的浓度很低,且尿样组成复杂,干扰高效液相色谱法检测尿样中的局部麻醉剂,而该技术正好是一种富集效率高、抗干扰能力强的样品前处理技术,文献分别从萃取溶剂、时间、体积、pH 等方面优化条件, pH 为 12.0 仅用 5 μL 苯二甲酸二丁酯作萃取溶剂,得到较高富集因子和极好的样品分离纯化,方法适宜于复杂生物流体的处理^[23]。

2.1.2 固相萃取法 固相萃取法自 20 世纪 70 年代提出以来得到了迅速发展,至今已成为许多领域

样品预处理的常用方法,由于它设备简单、操作方便,应用极为广泛。文献中关于测定血液中 LD 的固相萃取方法中多数采用极性较强的乙腈 (或甲醇) 进行萃取,见表 2^[24~26]。常规的生物体体液中, LD 主要以非离子化形式存在,脱附时调节 pH 为酸性使样品中 LD 转化为离子形式,达到很高的回收率。文献[27]以衣康酸为单体、乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联剂,用本体聚合法制备分子印迹聚合物 (MIP) 并将其作为固相萃取材料,在乙腈富集、乙腈-甲醇 (95:5) 淋洗,甲醇-0.2 mol·L⁻¹ 盐酸 (95:5) 洗脱,牛血清中利多卡因的萃取回收率可达到 84.6% 且具有优异的选择性。

表 2 LD固相萃取法

Tab 2 Solid phase extraction of LD

柱子 (cartridges)	活化 (equilbrium)	上样 (loading) /mL	除杂 (washing)	脱附 (elution)	回收率 (recovery) %
C ₁₈ Cartridges (100 mg/mL)	乙腈 (acetonitrile) 2 mL, 水 (water) 2 mL	0.5	乙腈 (acetonitrile) - pH 9.0 醋酸盐缓冲溶液 (acetate buffer) (10:90) 2 mL	乙腈 (acetonitrile) - pH 4.0 醋酸盐缓冲溶液 (acetate buffer) (40:60) 0.5 mL	> 95
CN Cartridges (100 mg/mL)	甲醇 (methanol) 1 mL, 水 (water) 1 mL, pH = 4.5 醋酸 盐缓冲溶液 (acetate buffer) 1 mL	1.0	水 (water) 1 mL	甲醇 (methanol) 3×200 μL	82.4~86.4
SCX Cartridges (100 mg /3 mL)	水 (water) 1 mL, pH = 4.5 磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer) 1 mL	1.0	pH 4.5 磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffer) 2×1 mL, 水 (water) 1 mL	甲醇 (methanol) - 1.0 mol· L ⁻¹ 盐酸 (hydrochloric acid) (70:30) 2×1 mL	99.22±0.76

2.2 测定方法

2.2.1 血浆中 LD 的测定 文献报道常用于血浆中 LD 的方法有气相色谱法^[28,29]、高效液相色谱法^[24,30]、高效毛细管电泳法^[30~32]。M. W. J van Hou 等用 GC-MS 联用方法,流速 0.5 mL·min⁻¹,温度 40~280 $^{\circ}\text{C}$,分别在离子总量扫描模式检测 m/z 50~350 范围的碎片和选择性离子扫描模式下检测到 m/z 86 为 LD 的主要碎片,检出限为 0.75 ng·mL⁻¹^[29]。L. Kang 等用 HPLC-UV,选用乙腈-pH 5.9 缓冲溶液 (20:80) 作为流动相检测狗血浆中 LD 含量,测定线性范围 20~1000 ng·mL⁻¹,检出限为 20 ng·mL⁻¹^[24]。刘长海等利用毛细管电泳法建立测定人血浆中 LD 的方法,磷酸二氢钠缓冲液在 pH 3.0 时分离度最好,被测组分在 200 nm 处紫外吸收最强,本法浓度在 0.1~4.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系和精密度良好,方法回收率在 96%~103% 之间,检出限均为 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,可满足临床监测需要^[31]。

2.2.2 血清 LD 的测定

LD 是临床上常用于局部麻醉和抗心律失常的酰胺类药物,经血管给药后迅速广泛全身分布,其 90% 以上经肝药酶代谢,代谢物中主要含有一种叫单乙基甘氨酸二甲基苯胺 (MEGX),被证明为有效判断肝脏储备功能的指标。固相萃取-气相色谱-质谱联用法用于大鼠血清样品中 MEGX 的测定,较长的色谱柱和较低的初始柱温不仅增加了分析时间,且会造成色谱峰展宽,使检测限很难降到 5 ng·mL⁻¹ 以下。改用分流进样模式后,虽然减少了进样量,但改善了峰拖尾的情况,定量更加准确。

液相色谱测定 LD 及其代谢物 MEGX 的文献已有报道,由于血清中 LD 浓度较低,在 254 nm 处灵敏度不够;而使用磷酸盐缓冲液作为流动相,由于产生盐析作用而导致色谱柱的损坏^[34]。采用甲醇-水-正丁胺-醋酸为流动相,以三氯甲烷提取测定 LD,色谱峰形好,干扰少。另外正丁胺对色谱峰有明显改善作用。醋酸主要是调整流动相 pH,避免体系过于碱性,同时还起到一定缓冲作用^[35]。

2.2.3 尿液 LD 的测定 LD 血药浓度超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时可发生惊厥等毒性反应, 低于药用量的 10% 以原形随尿排出。因此, 监测尿液中利多卡因的含量对指导临床合理用药和减少毒副反应有重要意义。

尿液中 LD 含量的测定大多采用 HPLC 法, 见

表 3 尿液 LD 测定方法

Tab 3 Lidocaine hydrochloride assays in urine

分析方法 (analytical method)	文献 (reference) [34]	文献 (reference) [23]
检测器 (detector)	质谱 (MS)	紫外 (UV)
流动相 (mobile phase)	乙腈 (acetonitrile) - 水 (water) (0.5:99.5)	$0.025 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 三乙胺 (triethylamine)
固定相 (solid phase)	C_{18} $5 \mu\text{m}$	C_{18} $5 \mu\text{m}$
线性范围 (linear range) $/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.006~3	0.2~5
检测波长 (wavelength) /nm	—	254
回收率 (recovery) /%	89	90.2
进样量 (sample volume) μL	—	5
检出限 (LOD) $/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.006	0.1

2.2.4 其他生物组织

在对硬膜外麻醉是否存在操作失误的法医学鉴定过程中, 提取相应部位的脑脊液、脊髓送检, 测定其中的麻醉药物的含量是非常必要的^[36]。脊髓中 LD 的测定方法与体液中的测定主要是所采用的处理方法不同, 乙酸乙酯作为溶剂易挥发且提取率高, 通过高效液相色谱测定其含量, 其结果满足医学鉴定的要求。凌晓鹏等应用固相萃取氯仿洗脱脊髓中 LD, 溶液供气质联用分析, m/z 234 为 LD 分子离子峰, m/z 58, 72, 120 为 LD 的碎片离子峰^[37]。

人脑脊液无色澄清, 杂质含量相对较少, 样品处理过程简单, 提取液无需经过净化即可满足色谱分析, 以乙酸乙酯、二氯甲烷、乙醚-氯仿分别作为提取剂提取脑脊液中的利多卡因, 其回收率分别在 98.3%, 97.0%, 95.4% 以上, 符合定量分析的要求^[38], 最终选择毒性小、价格相对便宜的乙酸乙酯作为提取剂, 实验灵敏、准确、快速, LD 的液相色谱保留时间为 22.8 s, 全分析过程可在 2 h 内完成^[39]。

3 总结

测定制剂中 LD 含量常用的方法是分光光度法, 而药典中的方法较烦琐和费时, 特别不适用于中间体质量分析。

生物体液的药物监测过程中, 固相萃取是目前常用的预处理方法, 大多采用 C_{18} 或 C_8 商品柱子, 文献报道过采用合成分子印迹聚合物作为固相萃取最好的吸附剂, 与商品柱子相比有更高的选择性, 对待

表 3 其 Mohamed Abdel-Rehim 等用电喷雾串联质谱检测器比其他方法更灵敏, 测得尿液中 LD 的含量的检出限达到 $0.006 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[34]。康绍英等将取样量降低到 5 μL , 仅用 UV 检测器和国产的柱子, 也可以得到很宽线性范围^[23]。

测样品可进行有效的分离与富集。分子印迹固相萃取技术有望在 LD 的分离测定中表现出优异的性能。

色谱法是测定 LD 常用方法, 高效液相色谱由于专属性强、灵敏度高, 可同时用于有关物质检查与含量测定, 而 TLC 法虽然比 HPLC 法灵敏度、分辨率稍差, 但操作简便快捷, 不需特殊设备。GC 法是最先兴起的具有分离和分析 2 种功能的测定技术。它不仅具有高度的选择性, 而且还具有较高的灵敏度, 因而适于生物体液中的 LD 分析, 由于血浆中成分复杂, 采用气-质联用法, 为药及代谢物的分析鉴定提供了更有力的工具。

参考文献

- 1 CUI Bai-jun(崔佰君), XUAN Zhao-yan(宣兆艳), CAO Yang(曹杨). Detection of lidocaine in formalin fixed tissue(甲醛固定组织中利多卡因检验). *Chin J Diagn*, 2007, 11(12): 1584
- 2 ChP(中国药典). 2005 Vol III (二部): 518
- 3 Q N Zong-hui(秦宗会), SHEN Guang-ming(沈光明). Determination of the content of lidocaine hydrochloride in different medium by spectrophotometric method(分光光度法测定不同介质中盐酸利多卡因的含量). *China Pharm* (中国药房), 2007, 18(34): 2692
- 4 Q N Zong-hui(秦宗会), TAN Rong(谭蓉). Spectrophotometric method for determination of lidocaine hydrochloride and its analytical application(光度法测定盐酸利多卡因及其分析应用). *J Henan Norm Univ(Nat Sci)* (河南师范大学学报 自然科学版), 2008, 36(1): 85

- 5 Q N Zong-hui(秦宗会), FU Li-jun(蒲利军). Spectrophotometric method for determining lidocaine hydrochloride with bromocresol blue(盐酸利多卡因溴百里酚蓝光度测定法). *Ind Health Occup Dis*(工业卫生与职业病), 2008, 34(3): 177
- 6 Q N Zong-hui(秦宗会), FU Li-jun(蒲利军). Spectrophotometric method for determining lidocaine hydrochloride with eosin methylene blue(曙红亚甲基蓝光度法测定盐酸利多卡因). *J Jiangxi Norm Univ(Nat Sci)* (江西师范大学学报 自然科学版), 2007, 31(3): 275
- 7 TANG Guo-feng(唐国凤), HUANG Yu-ming(黄玉明). Flow-injection chemiluminescence determination of lidocaine hydrochloride(流动注射化学发光测定盐酸利多卡因). *J Southwest China Norm Univ(Nat Sci)* (西南师范大学学报 自然科学版), 2005, 30(2): 488
- 8 ChP(中国药典). 2005 Vol II (二部): 518
- 9 MENG Zhao-hui(孟召辉). Study on the determination of lidocaine by single-sweep polarography(单扫描示波极谱法测定利多卡因的研究). *J Henan Norm Univ(Nat Sci)* (河南师范大学学报 自然科学版), 2003, 31(2): 71
- 10 MA Han-xiang(马汉祥), LIU Hong(刘红), LÜ Song(吕松), *et al* Determination of lidocaine by capillary zone electrophoresis(毛细管区带电泳分离和检测利多卡因方法的研究). *J Chin Med Res*(中华医学研究杂志), 2005, 5(10): 984
- 11 Zivanović L, Zivanović Stakić D, Radulović D. Determination of lidocaine in pharmaceutical preparations using thin-layer chromatographic densitometry *J Pharm Biomed Anal*, 1988, 6(6-8): 809
- 12 Zivanović L, Apatonović K, Kustrin S, Vasiljević M, *et al* Comparison of high-performance and thin-layer chromatographic methods for the assay of lidocaine *J Pharm Biomed Anal*, 1996, 14(8-10): 1229
- 13 National Pharmacopoeia Committee(国家药典委员会编). National Drug Standards(National Standards for Chemicals Promoted from Local Standards) [国家药品标准 (化学药品地方标准上升国家标准)]. Vol II (第11册). 2002: 186
- 14 WANG Ling-na(王玲娜), DING Jian(丁建). Study of the determination of lidocaine hydrochloride injection by RP-HPLC (RP-HPLC法测定盐酸利多卡因注射液(溶剂用)的含量). *Jiangsu Pharm Clin Res*(江苏药学与临床研究), 2006, 14(3): 181
- 15 WANG Qiu-ming(王秋明). Study of the determination of lidocaine and chlorhexidine acetate in compound lidocaine aerosol by HPLC(高效液相色谱法测定复方利多卡因气雾剂中利多卡因和醋酸氯己定的含量). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 1999, 19(3): 199
- 16 WANG Hai-feng(王海峰), WANG Ran(王然), TANG Xiao-dong(唐晓东). An HPLC method for simultaneous determination of procaine and lidocaine in mixture(反相HPLC法同时测定普鲁卡因和利多卡因). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 1998, 16(6): 355
- 17 LI Jian-hui(李剑惠). Simultaneous determination of 3 constituents in compound lidocaine hydrochloride injection by HPLC(HPLC法测定复方盐酸利多卡因注射液3组分的含量). *China Pharm* (中国药房), 2007, 18(22): 1734
- 18 ZHANG Jia-mei(张家美), FAN Zhi-ming(范志明), XU Ke-ning(许克宁). Measurement of lidocaine hydrochloride and diphenhydramine hydrochloride in cream by HPLC(HPLC法测定霜剂中盐酸利多卡因和盐酸苯海拉明的含量). *Prog Pharm Sci*(药学进展), 1994, 18(3): 153-155
- 19 SHAN Xiaoyun(单晓芸), LI Miaomiao(李苗), HU Bing(胡兵). Determination of lidocaine hydrochloride injection by HPLC(高效液相色谱法测定盐酸利多卡因注射液的含量). *China Pharm* (中国药师), 2007, 7(12): 942
- 20 KE Guang-ming(柯光明), WANG Li(王丽). Measurement of lidocaine hydrochloride in patch by HPLC(高效液相色谱法测定盐酸利多卡因贴剂含量). *J Beijing Univ Chem Technol*(北京化工大学学报), 2004, 31(5): 111
- 21 ZHOU Mi-mei(周密妹), LI Xingtian(李性天). HPLC determination of lidocaine and methylene blue in rabbit plasma(HPLC法测定兔血浆中利多卡因和亚甲蓝浓度). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2007, 27(9): 1374
- 22 ZHANG Yue-qin(张月琴), WU Shu-qi(吴淑琪). Sample pretreatment methods for analysis of organic pollutants in water(水中有机污染物前处理方法进展). *J Instrum Anal*(分析测试学报), 2003, 22(3): 106
- 23 KANG Shao-ying(康绍英), WANG Hai-bo(王海波), MA Ming(马铭), *et al* Determination of lidocaine in urine by liquid-phase microextraction coupled with high performance liquid chromatography(液相微萃取-高效液相色谱法测定尿样中的利多卡因). *Chin J Anal Chem* (分析化学), 2004, 32(11): 1467
- 24 Kang L, Jun HW, McCall JW. HPLC assay of lidocaine in plasma with solid phase extraction and UV detection *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 19(5): 737
- 25 Laroche N, Leneveu A, Roux A, *et al* Capillary gas chromatographic method for the measurement of small concentrations of monoethylglycine ethylidide and lidocaine in plasma *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1998, 716(1-2): 375
- 26 Parissi-Poukou M, Panderi I. Determination of hyoscine-butylbromide, lidocaine hydrochloride, and paracetamol in injection forms using solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography, and UV-VIS spectrophotometry. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 1999, 22(7): 1055
- 27 LIU Cui(刘翠), Turghun Muhammad(吐尔洪·买买提), Nurmanet Hudaberdi(努尔买买提·库达巴尔德), *et al* Synthesis of lidocaine molecularly imprinted polymers and application on solid phase extraction(利多卡因分子印迹聚合物的制备及其在固相萃取中的应用). *Chin J Anal Chem* (分析化学), 2010, 38(11): 1652
- 28 Koster EH, Wines C, Morsink JB, *et al* Determination of lidocaine in plasma by direct solid-phase microextraction combined with gas chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2000, 739(1): 175
- 29 van Hout MW, van Egnond WM, Franke JP, *et al* Feasibility of the direct coupling of solid-phase extraction-pipette tip with a programmed-temperature vaporiser for gas chromatographic analysis of drugs in plasma *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2002, 766(1): 37

- 30 ZHANG Zhao- hui(张朝辉), ZHAO Q ian(赵倩). Determination of local anaesthetics in human plasma by liquid- liquid- liquid microextraction coupled with high performance liquid chromatography (液-液-液微萃取高效液相色谱法测定人血浆中的局部麻醉剂). *Chin J Anal Chem* (分析化学), 2006, 34(2): 165
- 31 LU Chang- hai(刘长海), ZHANG Guo- qing(张国庆). Simultaneous determination of mexiletine, lidocaine and bupivacaine in plasma by capillary electrophoresis(毛细管电泳法同时测定血浆中的美西律、利多卡因和布比卡因的浓度). *Chin J Anal Lab* (分析实验室), 2005, 24(12): 34
- 32 LI Xue- ren(李学仁), CHENG Q iang- chun(程庆春). Studies on procaine, lidocaine, diazepam and bupivacaine in human plasma by high performance capillary electrophoresis(高效毛细管电泳法研究人血浆中的普鲁卡因、利多卡因、地卡因和丁哌卡因). *Chin J Anaesthesiol* (中国麻醉学杂志), 1998, 18(3): 176
- 33 Anderson MS, Lu B, Abdel- Rehim M. Utility of nonaqueous capillary electrophoresis for the determination of lidocaine and its metabolites in human plasma: a comparison of ultraviolet and mass spectrometric detection. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2004, 18(22): 2612
- 34 Abdel- Rehim M, Bielenstein M, Askmark Y, et al. High- performance liquid chromatography- tandem electrospray mass spectrometry for the determination of lidocaine and its metabolites in human plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2000, 741(2): 175
- 35 SUN X in(孙昕), ZHOU Yi- xian(周义先). Determination of lidocaine in urine by liquid- chromatography(液相色谱法测定血清利多卡因浓度). *Acta Univ Med Anhui* (安徽医科大学学报), 1998, 33(1): 69
- 36 JIN Ming(金鸣), WU Gui- bao(吴贵宝), YANG De- long(杨德隆). Determination of lidocaine in human spinal cord by high- performance liquid chromatography(高效液相色谱法检测人脊髓中的利多卡因). *J Forensic Med* (法医学杂志), 2000, 16(3): 153
- 37 LING Xiao- peng(凌晓鹏), WANG Kui- yan(王奎彦). The application of determining lidocaine by gas chromatography- mass spectrometry(GC- MS) method(气相色谱- 质谱检验利多卡因的应用). *Forensic Sci Technol* (刑事技术), 2001, 4: 50
- 38 WANG Xue- jun(王学军). Determination of lidocaine by RP- HPLC in human cerebrospinal fluid(人脑脊液中利多卡因的高效液相色谱法测定). *J Qinghai Med Coll* (青海医学院学报), 2008, 29(1): 49
- 39 JIN Ming(金鸣), HUANG He(黄河). Analysis of lidocaine in human spinal fluid by high- performance liquid chromatography(人脑脊液中利多卡因的高效液相色谱分析). *Chin J Forensic Med* (中国法医学杂志), 2002, 17(4): 231

(本文于 2010 年 12 月 2 日修改回)

3项实验动物国家标准获批准

由中国食品药品检定研究院实验动物处室的有关人员参与修订更新的 3 项实验动物国家标准获得了国家质量监督检验检疫总局和国家标准化管理委员会批准, 将于 2011 年 10 月 1 日起实施。

新批准的《GB14923- 2010 实验动物哺乳类实验动物的遗传质量控制》《GB14924 3- 2010 实验动物配合饲料营养成分》《GB14925- 2010 实验动物环境及设施》将替代现行的 8 项实验动物国家标准。详情可参见《中华人民共和国国家标准批准发布公告》2010 年第 10 号(总第 165 号)文件。

见 www.nicbpb.org.cn