

# 噻吩诺啡及其活性代谢产物的药代动力学研究

孔 琦, 王晓英, 李敬来, 乔建忠, 袁淑兰, 张振清, 宫泽辉, 阮金秀

**[摘要]** 目的 建立灵敏、专一的可同时测定比格犬血浆中噻吩诺啡及其代谢产物葡萄糖醛酸结合物含量的方法。方法 采用 HPLC-MS/MS 法测定比格犬血中原型和代谢产物的浓度, 分析在比格犬中的药代动力学参数。结果 噻吩诺啡和代谢产物线性范围分别为 0.02 ~ 50 ng/ml 和 0.2 ~ 500 ng/ml, 定量下限分别为 0.02 ng/ml 和 0.2 ng/ml, 日内和日间精密度均小于 9%, 回收率均大于 60%, 在样品贮存、处理和分析过程中稳定性良好。比格犬单次口服噻吩诺啡 0.2、0.6、1.8 mg/kg 后, 原型的  $C_{max}$  分别为 1.42、2.08、4.82 ng/ml, AUC 分别为 8.60、13.24 和 26.10  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ,  $T_{max}$  约为 0.55 ~ 0.65 h,  $t_{1/2}$  为 10 ~ 13 h, MRT 约为 10 ~ 12 h; 其代谢产物(噻吩诺啡葡萄糖醛酸结合物)的  $C_{max}$  分别为 1.78、5.03、7.09  $\mu\text{g}/\text{L}$ , AUC 分别为 9.37、22.34、41.40  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ,  $T_{max}$  为 0.47 ~ 1.1 h,  $t_{1/2}$  为 18 ~ 40 h, MRT 在 11 ~ 17 h。比格犬口服 0.2 mg/kg 噻吩诺啡生物利用度为 12.65%。结论 本研究首次报道了噻吩诺啡及其葡萄糖醛酸结合物在比格犬中药代动力学研究, 证明药物在犬体内的吸收和转化较快, 单次口服盐酸噻吩诺啡低、中、高 3 种剂量后原型及其葡萄糖醛酸结合物药代动力学过程均符合一级吸收二房室模型。

**[关键词]** 噻吩诺啡; 噻吩诺啡葡萄糖醛酸结合物; HPLC-MS/MS; 药代动力学

**[中图分类号]** R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9926(2012)01-020-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1008-9926.2012.01.05

## Simultaneous Determination of Thienorphine and Its Active Metabolite Thienorphine-glucuronide by HPLC-MS/MS and Application to Pharmacokinetic Studies

KONG Qi, WANG Xiao-ying, LI Jing-lai, QIAO Jian-zhong, YUAN Shu-lan, ZHANG Zhen-qing, GONG Ze-hui, RUAN Jin-xiu

Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

**[Abstract]** **Objective** To develop a simple, sensitive and rapid method for the simultaneous quantification of thienorphine and thienorphine glucuronide conjugate in dog plasma. **Methods** HPLC-MS/MS method was established to determine the concentration of thienorphine and its metabolite in dog plasma. **Results** There was a linear calibration curve over the concentration range of 0.02-50 ng/ml for thienorphine and 0.2-500 ng/ml for thienorphine glucuronide conjugate, respectively. LOQ of thienorphine and thienorphine glucuronide conjugate was 0.02 and 0.2 ng/ml, respectively. The intra- and inter-batch precision was less than 9% and their recovery exceeded 60%. The concentration-time profiles of thienorphine and thienorphine glucuronide in blood were analyzed following a single oral administration of 0.2, 0.6, 1.8 mg/kg thienorphine to dogs. The average peak concentration for thienorphine was 1.42, 2.08, 4.82 ng/ml, respectively and the mean AUC was 8.60, 13.24, 26.10  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ , respectively. The value of  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$  and MRT time for thienorphine was ranged from 0.55 to 0.65 h, from 10 to 13 h, from 10 to 12 h, respectively. The average peak concentration for thienorphine glucuronide was 1.78, 5.03, 7.09 ng/ml and the mean AUC was 9.37, 22.34, 41.40  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ , respectively. The value of  $T_{max}$ ,  $t_{1/2}$  and MRT for thienorphine glucuronide ranged from 0.47 to 1.1 h, from 18 to 40 h, from 11 to 17 h. The absolute bioavailability of 0.2 mg/kg thienorphine orally administered to dogs was about 12.65%. **Conclusion** The concentration-time profiles of thienorphine and thienorphine glucuronide in blood follow an open two-compartment model with first-

基金项目: 国家科学自然科学基金项目资助, No. 30472059

作者简介: 孔 琦, 博士。研究方向: 药代动力学。Tel: (010) 66930754; E-mail: kongqi6789@163.com

作者单位: 100850 北京, 军事医学科学院毒物药物研究所

通讯作者: 张振清, Tel: (010) 66930632; E-mail: zqzhang55@yahoo.com

order absorption following a single oral administration of 0.2, 0.6, 1.8 mg/kg thienorphine to dogs. Thienorphine is quickly absorbed and biotransformed into thienorphine glucuronide conjugate.

**[Key words]** thienorphine; thienorphine glucuronide conjugate; HPLC-MS/MS; pharmacokinetics

在我国吸毒人口近年来呈逐年递增的趋势, 防复吸治疗成为戒毒成功的关键, 研制高效安全的防复吸药物是从根本上解决复吸问题的有效途径。目前, 临床上应用的防复吸药物包括阿片受体的激动剂(美沙酮、1-乙酰基- $\alpha$ -美沙醇)和拮抗剂(纳曲酮)等, 然而激动剂和拮抗剂治疗期间也不能抑制病人对毒品的主观上的渴求<sup>[1]</sup>。丁丙诺啡是阿片受体部分激动剂的代表药物, 尽管在镇痛与戒毒两方面均具有良好的疗效, 但高剂量对呼吸的抑制效应和较低的生物利用度等缺点, 因此使其很难成为应用广泛的镇痛和防复吸药物<sup>[2, 3]</sup>。我们在多年开发研究镇痛及戒毒药物的基础上, 设计合成了一系列阿片受体部分激动剂, 发现噻吩诺啡是其中最好的一个化合物<sup>[4]</sup>, 与同类药物丁丙诺啡相比, 噻吩诺啡镇痛效能更强; 口服吸收更好; 镇痛有效时间更长; 依赖潜能更小; 治疗指数大, 较为安全( $LD_{50}/ED_{50}$ 约为 500 ~ 1000)。与我国唯一有效的防复吸辅助药物纳曲酮相比, 噻吩诺啡抗吗啡中毒和依赖的有效剂量仅为纳曲酮的 1/10 ~ 1/20、有效时间长、未发现噻吩诺啡有身体依赖潜能、治疗指数大<sup>[5, 6]</sup>, 显示了良好的镇痛和戒毒的应用前景。噻吩诺啡给药剂量小, 在体内浓度低, 需要建立专属性强、灵敏度高的 LC-MS/MS 检测方法, 以满足药代动力学研究要求。

## 1 材料与方法

**1.1 试药** 盐酸噻吩诺啡原料药(纯度: 99.5%, 军事医学科学院毒物药物研究所研制合成, 批号: 031101), 噻吩诺啡葡萄糖醛酸结合物(纯度 > 99%, 军事医学科学院毒物药物研究所研制合成), 内标化合物丁丙诺啡(纯度 > 99%, 美国 Sigma St. Louis, MO, 批号: B9275)。羧甲基纤维素钠为化学纯, 甲醇为色谱纯, 甲酸、二甲基亚砜为分析纯, 水为超纯水。

**1.2 仪器** HPLC-MS/MS 质谱仪: FinniganTM TSQ Quantum 三级四极杆串联质谱联用仪, 配有电喷雾离子化源(ESI), Finnigan TM Surveyor 自动进样器和液相泵, 质谱数据分析采用 Lcquan 2.0 数据处理系统(美国 Thermo 公司); 旋转蒸发浓缩仪(美国 LABCONCO 公司); TLL-C 型台式高速冷冻离心机

(军事医学科学院)。

**1.3 动物** 比格犬,  $\delta$ , 体质量为 8.0 ~ 11.0 kg (军事医学科学院动物中心提供, 动物合格证号: SCXK(京)2002-0007)。饲养环境: 温度: 20 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$ , 湿度 40% ~ 70%, 12 h 明暗交替。单笼饲养, 每天冲洗清洁笼具 2 次。

**1.4 色(质)谱条件** (1) 色谱条件 色谱柱为 BetaBasic-18(50 mm  $\times$  2.1 mm, 5  $\mu\text{m}$ , 美国 Thermo 公司), 流动相: 甲醇-水-甲酸(56:44:0.1, V:V:V), 流速: 0.2 ml/min, 柱温: 20 $^{\circ}\text{C}$ , 进样量: 20  $\mu\text{l}$ 。(2) 质谱条件 离子化方式为电喷雾(ESI), 氮气喷雾压力: 49 psi, 喷雾电压: 4800 V, 氩气压力: 20 psi, 温度: 300 $^{\circ}\text{C}$ , Source CID -12V。正离子扫描, 选择性离子(SRM)方式检测噻吩诺啡分子离子峰  $m/z$  522 的二级碎片离子为  $m/z$  97 和 504; 其葡萄糖醛酸结合物分子离子峰  $m/z$  698 的二级碎片离子为  $m/z$  522; 内标丁丙诺啡分子离子峰  $m/z$  468 的二级碎片离子为  $m/z$  414 和 396。

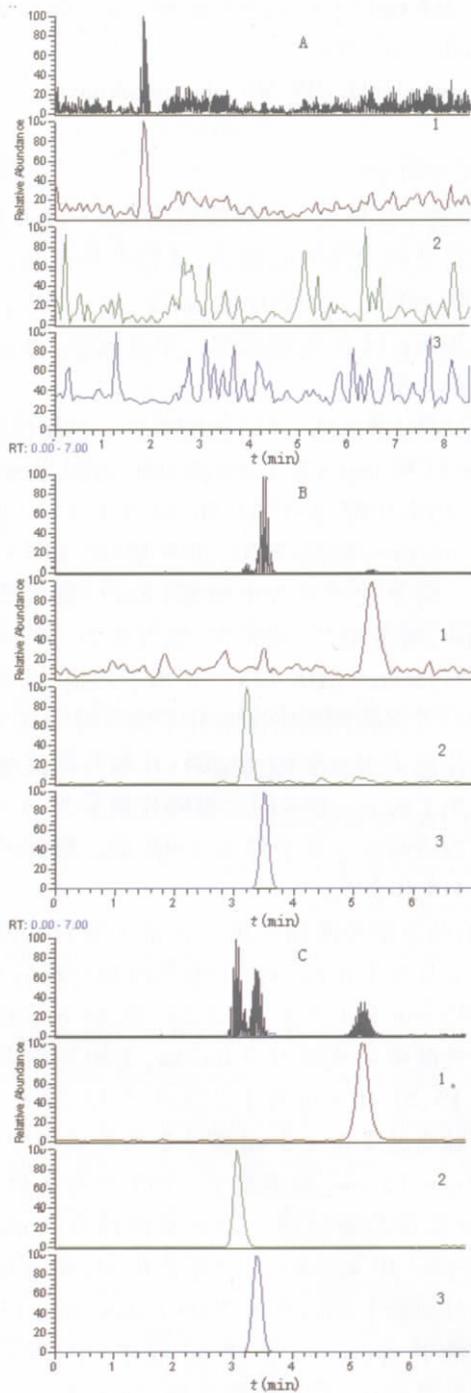
**1.5 给药方案和样品采集** 比格犬灌胃盐酸噻吩诺啡 0.2、0.6、1.8 mg/kg, 于给药前和给药后 5、10、20、30、45 min 和 1、2、4、8、12、24、30、48 h 采样。静脉注射盐酸噻吩诺啡 0.2 mg/kg, 于给药前和给药后 2、5、10、20、40 min 和 1、2、3、4、7、12、24 h 采样。四肢静脉交替采血 1.5 ml 置于肝素玻璃管中, 离心 3000 r/min, 15 min, 取血浆于 -20 $^{\circ}\text{C}$  贮存备用。

**1.6 血浆样品前处理** 取血浆样品 0.5 ml 加入 0.1 ml 内标(40 ng/ml)及甲醇 2.0 ml, 在微型混合器上充分涡旋 1 min, 转速 7000 r/min, 离心 15 min, 取上清液于 eppendorf 管(5 ml 规格)中, 然后放入旋转蒸发浓缩仪, 37 $^{\circ}\text{C}$  浓缩干燥, 加入 80  $\mu\text{l}$  甲醇, 涡旋 1 min, 重溶样品残渣, 转速 7000 r/min, 离心 15 min, 取上清 65  $\mu\text{l}$  加水(含 0.1% 甲酸) 51  $\mu\text{l}$ , 涡旋 30 s, 转速 12000 r/min, 离心 10 min, 上清液进样 20  $\mu\text{l}$  于 LC/MS/MS 进行定量分析。

**1.7 数据分析** 待测目标化合物浓度-时间数据经 Xcalibur 1.4SR1 采集, 用 DAS2.1 药代动力学程序对所测药物浓度进行分析, 计算药代动力学参数。

## 2 结果

**2.1 方法学的专属性** 取血浆样品 0.5 ml 按 1.6



A: 空白血浆; B: 噻吩诺啡及其代谢产物和内标血浆; C: 血浆样品;  
1: 噻吩诺啡; 2: 噻吩诺啡葡萄糖醛酸结合物;  
3: 内标丁丙诺啡

图 1 比格犬血浆色谱图

项下方法操作,得色谱图,见图 1,噻吩诺啡及其葡萄糖醛酸结合物和内标丁丙诺啡出峰时间分别是 5.2, 3.1 和 3.4 min,大部分内源性物质在 2 min 内流出,结果表明空白血浆中内源性物质不干扰待测物的测定。

2.2 标准曲线 制备噻吩诺啡和其葡萄糖醛酸结

合物浓度比例为 1:10 的混合甲醇贮备液,逐级稀释制备系列噻吩诺啡/葡萄糖醛酸结合物标准溶液样品,先通过旋转蒸发浓缩仪挥发标准溶液中甲醇溶剂,再加入 0.5 ml 比格犬空白血浆,使噻吩诺啡/葡萄糖醛酸结合物血浆中最终浓度分别为 0.02/0.2, 0.05/0.5, 0.15/1.5, 0.3/3, 1/10, 10/100, 50/500 ng/ml。以犬空白血浆外加待测物浓度为横坐标,待测物与内标物的峰面积比值为纵坐标,用加权 (1/X<sup>2</sup>) 最小二乘法进行拟合运算。求得的噻吩诺啡和葡萄糖醛酸结合物回归方程分别为:

$$Y = 0.180796X + 0.0134756, r^2 = 0.9947, n = 5$$

$$Y = 0.3003X + 0.185623, r^2 = 0.9960, n = 5$$

噻吩诺啡线性范围为:0.02 ~ 50 ng/ml,定量下限为 0.02 ng/ml;噻吩诺啡葡萄糖醛酸结合物线性范围为:0.2 ~ 500 ng/ml,定量下限为 0.2 ng/ml。结果表明两种待测物在标准曲线范围内线性关系良好,能满足比格犬口服 0.2 mg/kg 低剂量后血中低浓度测定的要求。

2.3 精密度和准确度 用空白犬血浆制备质控样品,噻吩诺啡/葡萄糖醛酸结合物的浓度为 0.05/0.5, 0.3/3, 10/100 ng/ml。每 1 个浓度分别配制 5 份,按 1.6 项下方法操作,上述 3 个浓度的血样,每批次做随行标准曲线,1 d 内测定 5 次,计算日内精密度;每天测定 1 次,连续测定 5 d 计算日间精密度。噻吩诺啡质控 3 个浓度 0.05、0.3 和 10 ng/ml 的批内精密度 RSD 分别为 8.2%、6.5% 和 1.3%,批间精密度 RSD 分别为 6.0%、7.7% 和 6.0%;葡萄糖醛酸结合物 3 个浓度 0.5、3.0 和 100 ng/ml 的批内精密度 RSD 分别为 4.7%、3.3% 和 3.6%,批间精密度 RSD 分别为 2.9%、5.3% 和 2.7%。噻吩诺啡和葡萄糖醛酸结合物准确度分别在 ±7.1% 和 ±7.8% 内,符合生物样品分析方法的要求。

2.4 样品稳定性考察 3 个浓度的质控样品 (n = 3) 分别进行 -20℃ 冻存 5、10、15 d 的稳定性试验,以新鲜制备的相同浓度血浆样品(放置 0 h 样品)测定结果为 100% 计算各时间点测定药物浓度的百分数。噻吩诺啡和葡萄糖醛酸结合物低、中、高 3 个浓度的血浆样品的准确度的标准偏差皆小于 10% 稳定性良好。

2.5 提取回收率和基质效应 3 个浓度质控的生物样品测得的峰面积与空白基质经蛋白沉淀处理后外加相应浓度的对照品溶液峰面积之比,计算方法的绝对回收率;上述空白基质加入对照品溶液峰面积与对应浓度的对照品溶液测得的峰面积之比,计算方法的基质效应。噻吩诺啡和葡萄糖醛酸结合物

低、中、高 3 个浓度样品的萃取回收率分别在 60% 和 80% 以上, 基质抑制率均小于 14% 和 27%。

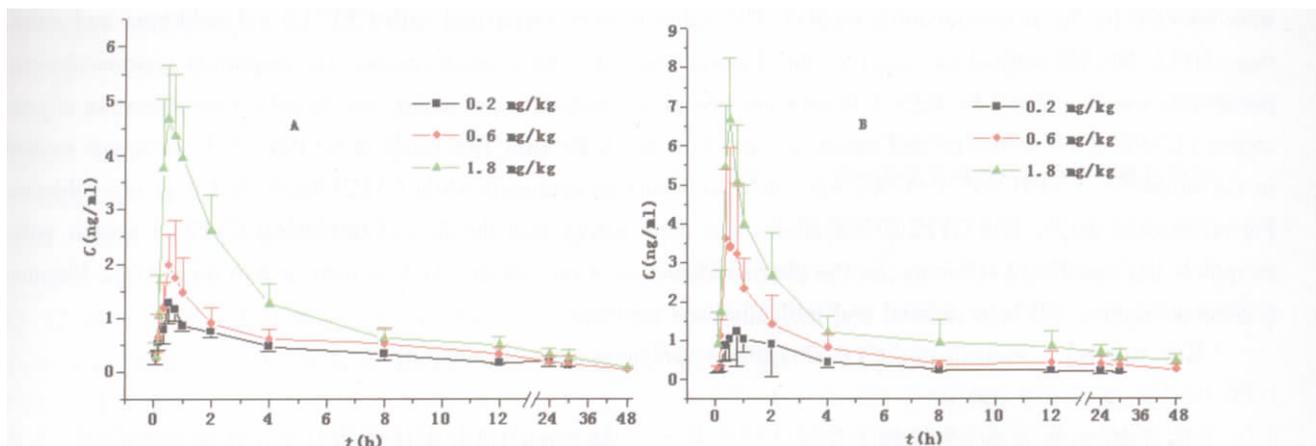
**2.6 药代动力学结果** 噻吩诺啡和葡萄糖醛酸结合物平均血药浓度-时间曲线分别见图 2, 药代动力学参数见表 1。

### 3 讨论

**3.1 噻吩诺啡在体内生物转化及检测方法** 生物转化研究发现噻吩诺啡在动物体内代谢转化途径复杂, 生成多种具有药理活性的代谢产物, 通过药理学活性和药代性质初步评价, 发现噻吩诺啡葡萄糖醛酸结合物是多种代谢产物中的主要成分, 并具有药理活性, 因此确定噻吩诺啡原型和噻吩诺啡葡萄糖醛酸结合物为检测和研究的靶标<sup>[7]</sup>。由于两个检测目标化合物极性差别大, 液-液萃取可以提取噻吩诺啡, 却很难把极性大的葡萄糖醛酸结合物从样品中提取出来, 酶水解和固相萃取方法是可以有效解决葡萄糖醛酸结合物提取问题, 但操作烦琐, 工作效率低, 并且需要多份血浆样品; 通过前期样品处理方法摸索, 最终采用甲醇沉淀血浆蛋白法, 可同时提取两个化合物。本实验通过样品前处理程序和流动相调

整优化, 使噻吩诺啡及其葡萄糖醛酸结合物和内标在比格犬血浆的 LC/MS/MS 选择离子流色谱图三者分离良好, 比格犬空白血浆对分离检测均无干扰, 特异性好, 使内源性干扰和基质效应降到最低, 噻吩诺啡最低定量检测限达到 0.02 ng/ml, 满足噻吩诺啡在动物体内药代动力学研究的要求。

**3.2 噻吩诺啡的药代动力学特性** 本文首次报道了噻吩诺啡原型及其代谢产物在比格犬体内的药代动力学。结果表明, 比格犬单次口服盐酸噻吩诺啡低、中、高 3 个剂量后原型及葡萄糖醛酸结合物在动物体内吸收和转化较快, 原型吸收、分布和消除过程和代谢产物大致相同, 均符合一级吸收二房室模型, 呈线性动力学特征, 灌胃 0.2 mg/kg 生物利用度为 12.65%。噻吩诺啡在比格犬和大鼠存在种属代谢差异。大鼠口服 3 mg/kg 盐酸噻吩诺啡后原型与其葡萄糖醛酸结合物 AUC 比值为 0.17, 表明经吸收的噻吩诺啡绝大部分(81.4%) 把代谢产物经摩尔质量折算成原型) 转化成代谢产物, 原型滞留时间比代谢产物长, 推测可能与肝肠循环有关<sup>[7]</sup>。与小鼠相比, 本实验结果表明比格犬口服 0.6 mg/kg 剂量后的原型与葡萄糖醛酸结合物的 AUC 比值小



A: 原型药物; B: 葡萄糖醛酸结合物

图 2 比格犬单次灌胃噻吩诺啡后药-时曲线(  $\bar{x} \pm s, n = 5$  )

表 1 比格犬灌胃和静脉注射噻吩诺啡后药物原型和葡萄糖醛酸结合物的药代动力学参数(  $\bar{x} \pm s, n = 5$  )

参数	灌胃 (0.2mg/kg)		灌胃 (0.6mg/kg)		灌胃 (1.8mg/kg)		静脉注射(0.2mg/kg)	
	噻吩诺啡	葡萄糖醛酸结合物	噻吩诺啡	葡萄糖醛酸结合物	噻吩诺啡	葡萄糖醛酸结合物	噻吩诺啡	葡萄糖醛酸结合物
$T_{max}$ (h)	0.65 ± 0.14	1.10 ± 0.52	0.55 ± 0.11	0.53 ± 0.21	0.55 ± 0.11	0.47 ± 0.08	...	0.40 ± 0.15
$C_{max}$ (ng/ml)	1.42 ± 0.20	1.78 ± 0.69	2.08 ± 0.82	5.03 ± 1.76	4.82 ± 0.99	7.09 ± 1.05	...	4.73 ± 2.67
$t_{1/2}$ (h)	12.68 ± 1.58	18.26 ± 4.40	10.13 ± 1.51	50.49 ± 46.23	11.53 ± 4.08	40.43 ± 17.88	7.70 ± 2.24	46.98 ± 36.52
$MRT_{0-48}$ (h)	9.89 ± 1.83	11.11 ± 0.33	11.41 ± 1.87	16.44 ± 4.18	10.84 ± 2.07	16.65 ± 1.93	3.51 ± 0.80	11.07 ± 0.42
$AUC_{0-48}$ ( $\mu g \cdot h / L$ )	8.60 ± 1.49	9.37 ± 1.72	13.24 ± 6.26	22.34 ± 4.84	26.10 ± 5.67	41.40 ± 9.64	67.99 ± 6.44	42.27 ± 4.33
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu g \cdot h / L$ )	10.57 ± 2.14	14.88 ± 4.82	13.62 ± 6.29	42.38 ± 24.03	27.38 ± 5.92	72.52 ± 23.57	72.36 ± 7.29	168.76 ± 97.60

(下转 28 页)

表 3 CYP2C9\* 3 基因型与美洛昔康主要药代动力学参数的关系

药代参数	单剂量 15mg( 第 1 天)		多剂量 15mg( 第 8 天)	
	A/A( n =10)	A/C( n =2)	A/A( n =10)	A/C( n =2)
AUC( ng·h/ml)	51393.3 ± 646.8	78015.3 ± 950.8	88077.7 ± 19313.2	211146.7 ± 5081.2
C <sub>max</sub> ( ng/ml)	2082.5 ± 466.2	1868.5 ± 60.3	2572.8 ± 443.6	4402.8 ± 157.1
CL( L/h)	0.2978 ± 0.0799	0.1565 ± 0.0015	0.1681 ± 0.0471	0.059 ± 0.001

变形式。但根据 CYP2C9\* 3 代谢美洛昔康的酶活性顺序 A/A > A/C, 推测 C/C 基因型的酶活性最低, 推测 CYP2C9\* 3 代谢美洛昔康的酶活性顺序可能是 A/A > A/C > C/C。由于 CYP2C9\* 3 酶活性降低, 致使其体内清除率下降、血浆浓度增大、体内的总暴露量提高, 导致体内蓄积。

CYP2C9 在人肝脏微粒体中含量丰富, 约占总 CYP 蛋白量的 20%, 代谢约 80 余种药物。并且 CYP2C9 是一种具有高度遗传多态性的 I 相氧化酶<sup>[4]</sup>, CYP2C9 基因突变导致酶活性的变化, 改变的药代动力学性质可能延长或缩短药效时间。突变型个体在接受药物的常规治疗时发生严重不良反应的风险将大大增加。因此, 检测药物代谢酶的基因多态性对于预测患者药物反应和实现个体化给药方案具有重要的指导意义。

本试验建立 Pyrosequencing<sup>TM</sup> 鉴定 CYP2C9\* 3 基因单核苷酸多态性是一种新的测序技术, 经方法学验证具有极高的准确性和重现性。Pyrosequencing<sup>TM</sup> 无需荧光染料标记和电泳步骤, 能够在短时间内提供基因片段的序列信息, 而且该法 1 次能测 96 例样本, 提高工作效率, 降低测序成本。国外主要用于分子流行病学的单个核苷酸多态性位点大容量快

速检测和临床微生物菌种鉴定与分型, 但国内尚未开展。本研究用该技术对药物代谢酶基因单核苷酸多态性进行鉴定, 设计基于 PCR 技术的快速基因型鉴定方法, 以提供从分子水平快速鉴定基因型的可靠方法。

CYP2C9\* 3 基因多态性对美洛昔康体内代谢动力学的个体差异有显著影响, CYP2C9\* 3 代谢美洛昔康的酶活性是 A/A > A/C。检测突变型个体对指导美洛昔康临床个体化用药具有重要意义。

## [参考文献]

- [1] 四川美康医药软件研究开发有限公司. 药物临床信息参考 [M]. 四川: 四川科学技术出版社, 2008. 1183-1184
- [2] Yoon YR, Shon JH, Kim MK, et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(3): 277-280
- [3] Dupont JM, Tost J, Jammes H, et al. De novo quantitative bisulfite sequencing using the Pyrosequencing technology [J]. *Anal Biochem*, 2004, 333(1): 119-127
- [4] Daly AK, Day CP, Aithal GP. CYP2C9 polymorphism and warfarin dose requirements [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53(4): 408-409

(收稿日期: 2011-02-15; 修回日期: 2011-08-16)

(本文编辑 金杨红)

(上接 23 页)

(0.59), 原型在体内较少部分(55.2%) 转化成代谢产物, 噻吩诺啡驻留时间比代谢产物短。原型及其代谢产物在比格犬体内的动态变化规律为该药的药效和毒理学评价提供了实验参考资料, 为设计和优化临床研究方案提供了依据。

## [参考文献]

- [1] Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2003, 70(2): S59-S77
- [2] Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states [J]. *Drugs*, 1991, 41(3): 326-344
- [3] Lange WR, Fudala PJ, Dax EM, et al. Safety and side-effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction [J].

*Drug Alcohol Depend*, 1990, 26(1): 19-28

- [4] Liu CH, Liu H, Han XY, et al. Synthesis and characterization of thienorphine and its glucuronide conjugate [J]. *Synth Commun*, 2005, 35(5): 701-710
- [5] Yu G, Yue YJ, Cui MX, et al. Thienorphine is a potent long-acting partial opioid agonist: a comparative study with buprenorphine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(1): 282-287
- [6] Zhao WL, Gong ZH, Liang JH. A new buprenorphine analogy, thienorphine, inhibits morphine-induced behavioral sensitization in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(11): 1413-1418
- [7] 孔琦. 噻吩诺啡的药代动力学研究 [D]. 军事医学科学院博士学位论文, 2007

(收稿日期: 2011-08-19; 修回日期: 2011-10-24)

(本文编辑 金杨红)