

咖啡因缓释片在健康人体内的药动学研究

赵娜萍¹, 周佳², 谭军¹, 邓敏¹, 张黎¹, 王卓^{1*}

(1. 海军军医大学长海医院药学部, 上海 200433; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院药学部, 上海 200092)

[摘要] 目的: 建立 HPLC 法测定人血浆中咖啡因浓度, 并研究咖啡因缓释片在健康人体内的药动学。方法: 10 例男性健康受试者, 随机分为两组, 每组 5 例, 交叉口服参比制剂(安钠咖片, 150 mg)或受试制剂(咖啡因缓释片, 300 mg), 清洗期为 1 周。用 HPLC 法测定血浆中咖啡因浓度, 用 DAS 2.1.1 软件计算药动学参数。结果: 单次口服安钠咖片后, c_{\max} 为 (4.03 ± 1.11) mg/L, t_{\max} 为 (0.70 ± 0.61) h, AUC_{0-t} 为 (29.69 ± 8.34) mg · h · L⁻¹, $t_{1/2}$ 为 (5.33 ± 1.34) h; 单次口服咖啡因缓释片后, c_{\max} 为 (4.23 ± 1.90) mg/L, t_{\max} 为 (5.40 ± 1.35) h, AUC_{0-t} 为 (72.42 ± 42.38) mg · h · L⁻¹, $t_{1/2}$ 为 (8.07 ± 1.11) h。多次口服安钠咖片后, c_{\max} 为 (10.90 ± 2.67) mg/L, t_{\max} 为 (0.98 ± 1.95) h, AUC_{0-t} 为 (146.55 ± 54.44) mg · h · L⁻¹, $t_{1/2}$ 为 (7.15 ± 3.26) h; 多次口服咖啡因缓释片后, c_{\max} 为 (9.56 ± 3.33) mg/L, t_{\max} 为 (3.40 ± 1.08) h, AUC_{0-t} 为 (172.28 ± 83.63) mg · h · L⁻¹, $t_{1/2}$ 为 (6.84 ± 1.55) h。结论: 建立的 HPLC 法测定人血浆中咖啡因浓度, 准确灵敏, 操作简便。从药动学参数来看, 咖啡因缓释片的药-时曲线平缓, 多次给药达稳态时, t_{\max} 比安钠咖片明显延长, 具有明显的缓释特征。

[关键词] 咖啡因; 缓释片; 药代动力学; 色谱法, 高效液相; 血药浓度**[中图分类号]** R971.7, R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-2838(2021)04-0274-05

DOI:10.5428/pcar20210408

Study on the pharmacokinetics of sustained-release caffeine tablets in healthy volunteers

ZHAO Naping¹, ZHOU Jia², TAN Jun¹, DENG Min¹, ZHANG Li¹, WANG Zhuo^{1*} (1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To establish a HPLC method to determine the concentration of caffeine in human plasma, and also to study the pharmacokinetics of sustained-release caffeine tablets in healthy volunteers. **Methods:** Ten healthy male subjects were randomly divided into 2 groups, each consisting of 5 subjects. The two groups were orally given reference preparation (sodium benzoate tablets, 150 mg) or test preparation (sustained-release caffeine tablets, 300 mg) in a crossover design test, with a wash-out period of one week. The plasma concentration of caffeine was determined by HPLC and the pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.1.1 software. **Results:** After a single oral administration of sodium benzoate tablets, c_{\max} was (4.03 ± 1.11) mg/L, t_{\max} was (0.70 ± 0.61) h, AUC_{0-t} was (29.69 ± 8.34) mg · h · L⁻¹, and $t_{1/2}$ was (5.33 ± 1.34) h. After a single oral administration of sustained-release caffeine tablets, c_{\max} was (4.23 ± 1.90) mg/L, t_{\max} was (5.40 ± 1.35) h, AUC_{0-t} was (72.42 ± 42.38) mg · h · L⁻¹, and $t_{1/2}$ was (8.07 ± 1.11) h. After multiple oral administration of sodium benzoate tablets, c_{\max} was (10.90 ± 2.67) mg/L, t_{\max} was (0.98 ± 1.95) h, AUC_{0-t} was (146.55 ± 54.44) mg · h · L⁻¹, and $t_{1/2}$ was (7.15 ± 3.26) h. After multiple oral administration of sustained-release caffeine tablets, c_{\max} was (9.56 ± 3.33) mg/L, t_{\max} was (3.40 ± 1.08) h, AUC_{0-t} was (172.28 ± 83.63) mg · h · L⁻¹ and $t_{1/2}$ was (6.84 ± 1.55) h. **Conclusion:** The established HPLC method for the determination of plasma concentration of caffeine has the advantages of accuracy, sensitivity and easy operation. From the perspective of pharmacokinetics, the plasma concentration-time curve of the sustained-release caffeine tablets is smooth and gentle. When multiple administration of sustained-release caffeine tablets reaches a steady state, t_{\max} is significantly prolonged, compared with that of the sodium benzoate tablets, displaying obvious features of sustained-release drugs.

[KEY WORDS] caffeine; sustained-release tablet; pharmacokinetics; chromatography, high performance liquid; blood concentration

[Pharm Care Res, 2021, 21(4): 274-278]

基金项目 国家科技重大专项重大新药创制项目
(2018ZX09J18108-004-002)

作者简介 赵娜萍(女), 博士, 主管药师.

E-mail: neviu@163.com

* 通信作者 (Corresponding author): 王卓, E-mail: wangzhuo088@163.com

咖啡因是一种中枢兴奋药, 具有提高多巴胺受体的敏感性、阻断腺苷受体和苯二氮䓬受体等多种药理学作用^[1], 常被添加至饮料和食品中, 许多药品中含有咖啡因, 大约有 60 多种天然植物中也有咖啡因成分^[2]。药效学研究证明, 低、中摄入量的咖啡因对大脑有很多积极作用, 包括兴奋大脑、振奋精神、

提高注意力、改善情绪等^[3]。在高强度、高要求、高度紧张的作业环境下, 咖啡因制剂可以提升人员的认知作业和体力作业效率, 并且可以在缺乏睡眠的情况下有效保持机体警觉。因其对中枢神经系统和骨骼肌具有兴奋作用, 甚至在某些高强度极端环境下能提升人员的快速反应力, 有效提高工作效率^[4], 因此具有较大的应用前景。本研究的健康受试者服用咖啡因缓释片, 一天两次口服给药, 减少用药次数, 提高用药依从性, 建立了简单、快速、准确的HPLC法测定血浆中的咖啡因浓度, 计算药动学参数, 考察了咖啡因缓释片的药动学特性。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂 (1)仪器: LC-2010A型高效液相色谱系统, 包括 ACE 5 C₁₈-AR 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm)由日本岛津公司提供; 5804R 高速冷冻离心机和移液器(10~100 μl、20~200 μl、100~1000 μl)由 Eppendorf 公司提供; AG285 十万分之一电子分析天平(Mettler Toledo 公司)。(2)试剂和药品: 受试制剂咖啡因缓释片(规格 300 mg/片, 某大学自行研发, 批号 0807448); 参比制剂安钠咖片(规格 150 mg/片, 四川锡成药业有限公司, 批号 090401); 甲醇(色谱纯, Tedia 公司); 咖啡因对照品(纯度 99.8%, 批号 100807)和二羟丙茶碱(纯度 99.5%, 批号 0902272)由某大学提供。空白人血浆来自健康受试者。

1.2 受试者选择 入选标准: (1)年龄 18~40 岁, 男性; (2)体重指数(BMI)为 19~24 kg/m²; (3)实验室检查, 包括血常规、尿常规、血液生化检查、心电图检查、胸片检查等, 结果正常或异常无临床意义; (4)无心、肝、肾、消化道和血液系统等疾病史; (5)不吸烟, 不嗜酒。排除标准: (1)健康检查不符合入选标准; (2)有中枢神经系统、呼吸系统、代谢系统的明确病史或其他显著疾病; (3)有明确的药物过敏史或体位性低血压史; (4)筛选前 3 个月内参加过其他临床药物试验或有献血史; (5)筛选前 2 周内服用过可能影响本试验结果的药物; (6)滥用毒品者。本试验方案经海军军医大学长海医院伦理委员会批准, 所有受试者均签署书面知情同意书, 按 GCP 要求实施试验方案。共入组 10 例男性健康受试者, 年龄 21~27 岁, 平均年龄 22 岁, BMI 19.71~23.67 kg/m², 平均 BMI 为 21.97 kg/m²。

1.3 试验设计 采用两制剂双周期交叉试验设计, 两个试验周期之间的清洗期为 1 周。将 10 例男性健康受试者按体重从轻到重依次编号, 若体重相同, 则再按身高由低到高依次编号, 然后采用随机数字表法, 随机分为两组, 每组 5 例。受试者于给药前

1 d 入选, 在给药前进行生命体征、体格、实验室、心电图和胸片检查。首次给药前一天晚餐后开始禁食(禁食至少 10 h), 给药当日早晨 7:00 空腹, 用 200 ml 温开水送服规定剂量的试验药物。试验组在第 1 个周期口服受试制剂(咖啡因缓释片, 300 mg), 对照组在第 1 个周期口服参比制剂(安钠咖片, 150 mg), 服药后 2 h 可饮水, 4 h 后进食统一低脂膳食。首次给药后第 4 天早晨 7:00 空腹再次给药, 2 h 后进餐。之后, 试验组每 12 h 用药一次, 300 mg/次; 对照组每 6 h 用药一次, 150 mg/次, 连续给药 4 d。第 7 天咖啡因缓释片仅早晨给药一次, 安钠咖片给药两次。间隔 1 周的清洗期后再交叉给药。受试者在第 1、2 个周期首次服药当天和第 7 天在 I 期病房至少留观 12 h, 由 I 期病房的医师和护士观察受试者的心率、血压及皮疹、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、眩晕、头痛等药品不良反应(ADRs)发生情况。整个试验期间受试者禁止饮用含柑橘、柠檬、葡萄、柚子、咖啡因、酒精或黄嘌呤的饮料, 禁止剧烈运动及白天长时间躺卧。试验结束时再次进行生命体征、体格、实验室和心电图检查。

1.4 血样采集 对照组在第 1 次给药前及给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、14、24 h, 第 11~14 次给药前及第 14 次给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6 h, 第 15 次给药后 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、14、24 h, 分别于肘静脉采血 1.5 ml。试验组在第 1 次给药前及给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、10、15、24、36、48 h, 第 5~8 次给药前及第 8 次给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、10、15、24、36、48 h, 分别于肘静脉采血 1.5 ml。肝素抗凝, 置一次性塑料离心管中, 以相对离心力 $1.5 \times 10^4 \times g$ 离心 10 min, 分取血浆置 -20 °C 冰箱保存备用。

1.5 咖啡因血浆浓度的测定 (1)溶液的配制: ①精密称取咖啡因对照品 0.025 0 g, 置 25 ml 棕色量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 即得浓度为 1 mg/ml 的咖啡因对照品储备液, 将该储备液置 4 °C 冰箱保存备用。②精密称取二羟丙茶碱对照品 0.025 0 g, 置 50 ml 棕色量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 即得浓度为 500 μg/ml 的二羟丙茶碱(内标)储备液, 置 4 °C 冰箱保存备用。取适量内标储备液用 50% 甲醇水溶液稀释, 配置成 0.5 μg/ml 的内标工作液。③取适量咖啡因对照品储备液, 用 50% 甲醇水溶液稀释, 配置成系列浓度为 2、10、20、33.333、50、80、100 μg/ml 的咖啡因标准曲线工作液。另外配置 10、33.3、80 μg/ml 的质控工作液。(2)血浆样品预处理: 吸取血浆样品 0.3 ml, 置 1.5 ml 离心管中, 加浓度 0.5 μg/ml 的内标溶液 30 μl, 涡旋混匀 10 s, 加入 10% 三氯乙酸水溶液 120 μl, 涡旋混匀 3 min, 以相

对离心力 $4.5 \times 10^3 \times g$ 离心 10 min, 取上清液 $10 \mu\text{l}$ 进样分析。(3) HPLC 法测定: 用 HPLC 法测定人血浆中咖啡因的浓度, 选择 ACE 5 C₁₈-AR 色谱柱 (150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.2% 乙酸溶液 (17 : 83), 流速 1.0 ml/min; 检测波长 274 nm; 进样体积 $10 \mu\text{l}$; 每个样品的分析时间 17 min。

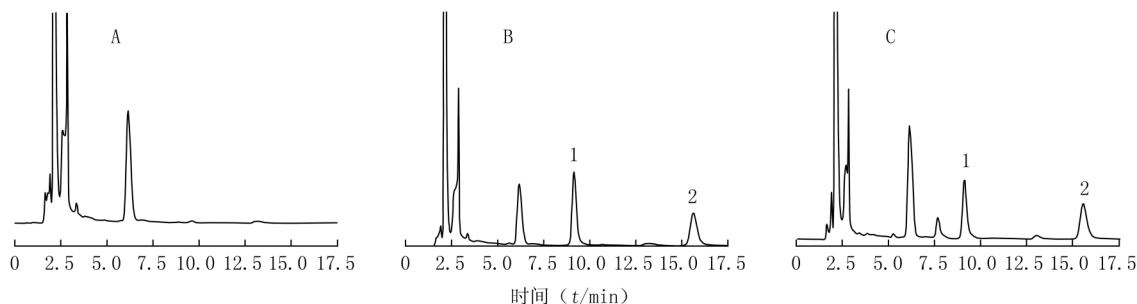


图 1 咖啡因的 HPLC 谱图

Figure 1 HPLC chromatograms of caffeine

A: 空白血浆; B: 空白血浆 + 咖啡因对照品 (2000 ng/ml) + 内标; C: 血浆样品 + 内标; 1: 咖啡因; 2: 内标 (二羟丙茶碱)

1.6.2 标准曲线的制备 取 0.27 ml 空白血浆, 加入 $30 \mu\text{l}$ 不同浓度的咖啡因标准曲线工作液和 $30 \mu\text{l}$ 内标溶液, 使血浆中咖啡因浓度分别为 200、1000、2000、3333.3、5000、8000、10 000 ng/ml。按 1.5 项下血浆样品预处理方法处理后, 进样分析。以咖啡因峰面积与内标峰面积的比值 (y) 为纵坐标, 以质量浓度 (x) 为横坐标, 做加权直线回归计算。得到线性回归方程为: $y = 0.0003x - 0.0022$ ($r = 0.9999$), 线性范围为 200 ~ 10 000 ng/ml。血浆中咖啡因定量下限为 200 ng/ml ($S/N > 10$)。

1.6.3 精密度试验和准确度试验 取 0.27 ml 空白血浆, 加入 $30 \mu\text{l}$ 内标溶液和 $30 \mu\text{l}$ 不同浓度的咖啡因标准曲线工作液, 制备咖啡因浓度为 1 000、3 333.3、8 000 ng/ml 的含药血浆, 按 1.5 项下血浆样品预处理方法处理。取 3 个批次的血浆样品, 每种浓度平行制备 5 份, 连续 3 d, 用 HPLC 法测定浓度, 计算日内、日间 RSD 和准确度, 结果见表 1。

1.6.4 回收率试验 取 0.27 ml 空白血浆, 加入 $30 \mu\text{l}$ 不同浓度的咖啡因质控工作液及 $30 \mu\text{l}$ 内标溶液, 制备咖啡因浓度为 1 000、3 333.3、8 000 ng/ml 的含药血浆, 按 1.5 项下血浆样品预处理方法处理, 进样测定。将空白血浆换成去离子水, 同法操作, 测定浓度, 作为对照。最终得到低、中、高浓度咖啡因的提取回收率分别为 $(99.34 \pm 2.21)\%$ 、 $(103.56 \pm 4.78)\%$ 、 $(106.52 \pm 5.31)\%$ ($n=5$), 符合生物样品分析要求。

1.6 方法学考察

1.6.1 专属性试验 测定空白血浆、空白血浆 + 咖啡因对照品 + 内标 (咖啡因浓度 2000 ng/ml), 以及用药后血浆样品 + 内标的色谱图 (见图 1)。由图 1 可见, 咖啡因和内标的保留时间分别为 9.0 和 15.6 min, 两者分离度 > 1.5 , 空白血浆中内源性物质不干扰咖啡因和内标的测定。

表 1 咖啡因血浆浓度测定的精密度和准确度试验结果

Table 1 Results of accuracy and precision tests in determination of plasma concentrations of caffeine

($n=5, \bar{x} \pm s$)

浓度 ($\rho_B/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	日内			日间		
	实测浓度	RSD (%)	准确度 (%)	实测浓度	RSD (%)	准确度 (%)
1 000	$1\ 031.8 \pm 47.9$	4.6	103.2	$1\ 058.1 \pm 45.1$	4.3	105.8
3 333.3	$3\ 370.0 \pm 74.7$	2.2	101.1	$3\ 489.5 \pm 102.4$	2.9	104.7
8 000	$7\ 808.4 \pm 342.9$	4.4	97.6	$8\ 453.3 \pm 527.6$	6.2	105.7

1.6.5 稳定性试验 配置低、中、高 3 种不同浓度的质控样品, 按以下条件分别处理。(1) 将质控样品按 1.5 项下血浆样品预处理方法处理后, 在自动进样器中室温放置 24 h, 进样测定; (2) 将质控样品在室温与 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱放置两种条件之间反复冻融 3 个循环, 第 3 次冻融后, 按照血浆样品预处理方法处理, 进样测定; (3) 将质控样品在 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中放置 30 d 后, 分别按照血浆样品预处理方法处理, 进样测定。结果见表 2。结果表明, 含药血浆溶液在上述条件下放置均能够保持稳定。

1.7 统计学处理 采用 DAS 2.1.1 软件计算单次和多次给药后咖啡因的主要药动学参数, 用室模型估算药动学参数, 绘制药-时曲线。采用 SPSS 22.0

表 2 血浆中咖啡因的稳定性试验结果

Table 2 Results of stability test of caffeine in plasma

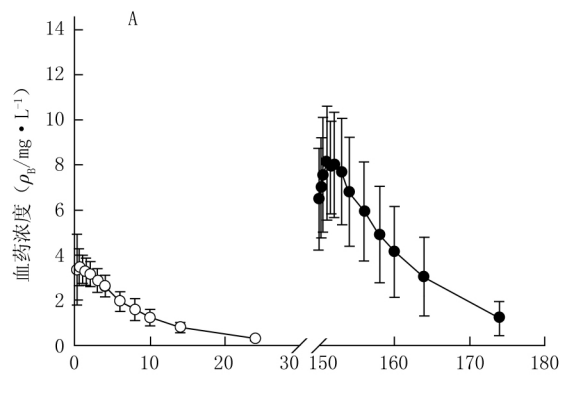
(n=5)

放置条件	理论浓度 ($\rho_B/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	实测浓度 ($\rho_B/\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	RSD (%)	准确度 (%)
自动进样器中室 温放置 24 h	1 000	945.3±32.5	3.4	94.5
	3 333.3	3 188.3±96.8	3.0	95.7
	8 000	7 962.8±237.9	3.0	99.5
反复冻融 3 个循 环	1 000	944.8±5.4	0.6	94.5
	3 333.3	2 936.7±89.2	3.0	88.1
	8 000	7 764.6±292.3	3.8	97.1
-20 °C 放置 30 d	1 000	1 175.9±191.7	16.3	117.6
	3 333.3	3 002.4±156.2	5.2	90.1
	8 000	8 468.1±570.0	6.7	105.9

软件做统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 单次给药的药动学参数 10 例健康受试者分



别单次口服 150 mg 安钠咖片或 300 mg 咖啡因缓释片后, 经 DAS 2.1.1 软件处理, 分别计算出相应的药动学参数。结果见表 3。

表 3 单次口服安钠咖片和咖啡因缓释片后的药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters after a single oral administration of sodium benzoate tablets and caffeine sustained-release tablets

(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	$t_{1/2}$ (t/h)	$MRT_{0 \sim t}$ (t/h)	C_{\max} ($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	t_{\max} (t/h)	$AUC_{0 \sim t}$ ($\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	5.33±1.34	6.02±1.47	4.03±1.11	0.70±0.61	29.69±8.34
试验组	8.07±1.11	11.20±2.07	4.23±1.90	5.40±1.35*	72.42±42.38

* $P < 0.05$, 与对照组比较

2.2 多次给药的药动学参数 10 例健康受试者分别多次口服安钠咖片或咖啡因缓释片的药-时曲线见图 2。经 DAS 2.1.1 软件处理, 分别计算出咖啡因的药动学参数, 结果见表 4。

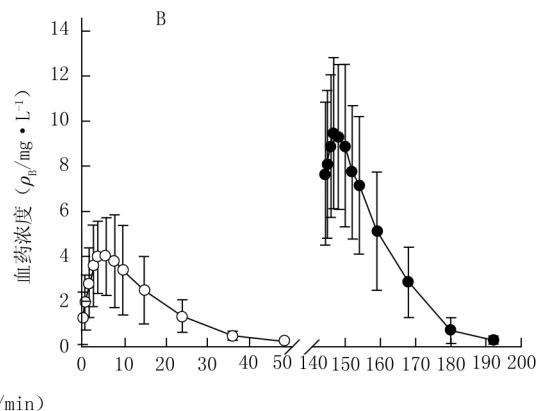


图 2 多次口服安钠咖片和咖啡因缓释片后的咖啡因药-时曲线

Figure 2 Plasma concentration-time curves of caffeine after multiple oral administration of sodium benzoate tablets or caffeine sustained-release tablets

A: 安钠咖片; B: 咖啡因缓释片; ○: 首次服药; ●: 最后一次服药; n=10, $\bar{x} \pm s$

表 4 多次口服安钠咖片和咖啡因缓释片后的药动学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameters after multiple oral administration of sodium benzoate tablets and caffeine sustained-release tablets

(n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	$t_{1/2}$ (t/h)	$MRT_{0 \sim t}$ (t/h)	C_{\max}^{ss} ($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	C^{ss} ($\rho_B/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	t_{\max} (t/h)	$AUC_{0 \sim t}$ ($\text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$)	DF (%)
对照组	7.15±3.26	9.89±1.38	10.90±2.67	14.50±5.36	0.98±1.95	146.55±54.44	37.47±16.73
试验组	6.84±1.55	11.01±2.24	9.56±3.33	17.35±8.28	3.40±1.08*	172.28±83.63	18.42±18.12*

* $P < 0.05$, 与对照组比较; C_{\max}^{ss} : 稳态峰浓度; C^{ss} : 稳态浓度; DF: 波动系数

2.3 药动学参数的比较 从药动学参数上可以看出,与安钠咖片相比,咖啡因缓释片单次给药和多次给药的 c_{max} 稍有区别,但无统计学差异; t_{max} 延长,多次给药的波动系数(DF)减小($P < 0.05$),表明咖啡因缓释片具有明显缓释特性。多次口服安钠咖片和咖啡因缓释片的 $AUC_{0-\tau}$ 显著高于单次口服给药 $[(146.55 \pm 54.44) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (29.69 \pm 8.34) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}, (172.28 \pm 83.63) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (72.42 \pm 42.38) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}, P < 0.05]$,提示多次连续给药后,咖啡因在体内有一定的蓄积。

3 讨论

目前文献报道的咖啡因含量测定方法中,也有使用 HPLC-MS 法,虽然灵敏度较高,但线性关系稍差,单次检测存在偏差,并且检测成本较高^[5]。因此,本文建立了 HPLC 法测定咖啡因的血浆浓度,参考以往研究采用了蛋白沉淀法对血浆样品做预处理^[6],从血浆中分离咖啡因,操作简单;内标采用咖啡因类似物二羟丙茶碱^[7],保留时间适当,分离度好,因此本研究采用的 HPLC 法能满足测定需要,简便、易操作、经济、快速。

在临床应用中,与普通片剂相比,缓释制剂可较长时间保持有效血药浓度,减少血药浓度的波动,达到有效、长效、稳定、安全用药的目的,同时也能减少血药浓度波动带来的 ADRs。在本次临床试验过程中,10 例健康受试者均未发生明显的 ADRs。

咖啡因是临床最常用的中枢神经兴奋剂^[2],能促进神经系统激活,并加强骨骼肌收缩,从而有助于机体快速反应。研究表明,在高度压力和睡眠不足的情况下,服用较高剂量的咖啡因可以使受试者保持认知功能,增强大脑警惕性和逻辑性,提高工作效率^[7]。这可能与咖啡因是腺苷受体拮抗剂有关,咖啡因结合腺苷受体,主要作用于 A1 和 A2A 受体^[2,7],而这些受体又与睡眠相关的大脑功能有关^[8]。基于咖啡因的药理学特征及其与睡眠的关系,咖啡因在临床和某些特殊要求的作业环境下具有良好的应用前景。本研究所用的咖啡因缓释片每日仅需服药两次,而普通片剂需要每日服药 4 次,缓

释片减少了服药次数,有助于提高用药依从性,更方便、安全,且作用持久。本研究对于咖啡因缓释剂的研发具有重要指导意义。

【参考文献】

- [1] NEHLIG A, DAVAL J L, DEBRY G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1992, 17(2):139-170.
- [2] CAPPELLETTI S, DARIA P, SANI G, et al. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug[J]. Curr Neuropharmacol, 2015, 13(1):71-88.
- [3] NEHLIG A. Effects of coffee/caffeine on brain health and disease: what should I tell my patients[J]. Pract Neurol, 2016, 16(2):89-95.
- [4] 宫郁郁, 房彦军. 咖啡因在军用食品中的应用及展望[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(9):142-145.
GONG Yuyu, FANG Yanjun. Application and prospect of caffeine in military food[J]. J Prev Med Chin PLA, 2020, 38(9):142-145. In Chinese.
- [5] 唐志华, 王玮, 丁洁卫, 等. HPLC 法测定 Beagle 犬血清中茶碱的浓度及其药动学特征[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 17(4):244-246.
TANG Zhihua, WANG Wei, DING Jiwei, et al. Determination of theophylline in serum by HPLC assay and study of pharmacokinetics in Beagle's[J]. Chin J Clin Pharm, 2008, 17(4):244-246. In Chinese with English abstract.
- [6] 司徒冰, 吴敏芝, 常伟杰, 等. HPLC 法测定咖啡因和茶碱的血药浓度及在早产儿药动学研究中的应用[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(12):2089-2093.
SITU Bing, WU Minzhi, CHANG Weijie, et al. Determination of caffeine and theophylline in serum by HPLC and application in the study of pharmacokinetics in premature infants[J]. Chin J Pharm Anal, 2016, 36(12):2089-2093. In Chinese with English abstract.
- [7] KAMIMORI G H, MCLELLAN T M, TATE C M, et al. Caffeine improves reaction time, vigilance and logical reasoning during extended periods with restricted opportunities for sleep[J]. Psychopharmacology(Berl), 2015, 232(12):2031-2042.
- [8] VAN DONGEN H P A, PRICE N J, MULLINGTON J M, et al. Caffeine eliminates psychomotor vigilance deficits from sleep inertia[J]. Sleep, 2001, 24(7):813-819.

[收稿日期] 2021-04-29

[修回日期] 2021-07-07

[本文编辑] 邵柏棕 兰 芬