

表面增强拉曼光谱法快速测定尿液中曲马多的研究

姚小静, 计佩影, 陆峰, 施国荣, 傅翔

Rapid determination of tramadol in urine by surface-enhanced Raman spectroscopy

YAO Xiaojing, JI Peiyong, LU Feng, SHI Guorong, FU Xiang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202401072>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

机器学习在肾病综合征患者他克莫司个体化用药中的应用

Application of machine learning in individualized medication of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome

药学实践与服务. 2024, 42(6): 227-230, 243 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310007](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310007)

HPLC-MS/MS测定当归六黄汤中4种不同成分的含量

Determination of four different components in Danggui Liuhuang decoction by HPLC-MS/MS

药学实践与服务. 2024, 42(6): 248-252, 266 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305007](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305007)

基于真实世界数据的药物利用研究综述

Review of drug utilization research based on real-world data

药学实践与服务. 2024, 42(6): 238-243 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312010](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312010)

中药青蒿抗氧化活性的谱效关系研究

Study on spectrum-effect relationship based on antioxidant activity of Artemisiae Annuae Herba

药学实践与服务. 2024, 42(5): 203-210, 216 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202211012](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202211012)

临床药师参与吉瑞替尼致QTc间期延长的病例分析

Participation of clinical pharmacists in QTc interval prolongation induced by gilteritinib

药学实践与服务. 2024, 42(6): 263-266 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202309050](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202309050)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

表面增强拉曼光谱法快速测定尿液中曲马多的研究

姚小静¹, 计佩影¹, 陆峰², 施国荣³, 傅翔³ (1. 上海市杨浦区控江医院, 上海 200082; 2. 海军军医大学药学院药物分析教研室, 上海 200433; 3. 上海市杨浦区市东医院, 上海 200090)

[摘要] 目的 应用液-液萃取(LLE)-表面增强拉曼光谱(SERS), 建立快速检测尿液中曲马多的方法。方法 以氯仿: 异丙醇(9:1)萃取剂从尿液中提取曲马多, 采用增强拉曼光谱(波长 785 nm)检测尿液样品中的曲马多。结果 曲马多的定量曲线 $Y=204.35X-465.62$, $r=0.9952$, 线性范围为 1~100 $\mu\text{g/ml}$, 该方法曲马多的检测限(S/N=3)为 0.53 $\mu\text{g/ml}$; 与常规方法相比, SERS 具有高灵敏度及合理的重要性。结论 本方法简单、高效、经济, 可以用于曲马多个性化用药的定性和定量分析。

[关键词] 曲马多; 尿液; 表面增强拉曼光谱; 潜在不适当用药

[文章编号] 2097-2024(2024)00-0001-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202401072

Rapid determination of tramadol in urine by surface-enhanced Raman spectroscopy

YAO Xiaojing¹, JI Peiying¹, LU Feng², SHI Guorong³, FU Xiang³ (1. Kong Jiang Hospital of Yangpu District, Shanghai 200082, China; 2. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Shi Dong Hospital of Yangpu District, Shanghai 200090, China)

[Abstract] **Objective** To establish a method for rapid detection of tramadol in urine by liquid-liquid extraction(LLE)-surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS). **Methods** Tramadol was extracted from urine with chloroform: isopropyl alcohol (9:1) extractant and detected in urine samples by enhanced Raman spectroscopy (wavelength 785 nm). **Results** The quantitative curve of tramadol was $Y=204.35X-465.62$, $r=0.9952$, and the linear range was 1-100 $\mu\text{g/ml}$. The detection limit of tramadol by this method (S/N=3) was 0.53 $\mu\text{g/ml}$. The sensitivity of SERS was higher than that of conventional methods, and it had reasonable reproducibility. **Conclusion** This method is simple, efficient and economical, and can be used for qualitative and quantitative analysis of tramadol personalized medicine.

[Key words] tramadol; urine; surface-enhanced Raman spectroscopy; potential inappropriate medication

曲马多是一种具有阿片受体激动剂性质的合成镇痛药, 一般用于急、慢性疼痛, 中、轻度癌症疼痛, 骨折或各种术后疼痛、牙痛等^[1], 长期使用曲马多可导致成瘾。由于曲马多的缓释制剂、复方制剂在中度及以上疼痛的老年患者中应用范围和使用剂量不断扩大, 曲马多引起的不良反应、药物相互作用等潜在不适当用药(PIM)案例报告呈现上升趋势^[2]。2023年7月1日起, 中国将曲马多复方制剂列入第二类精神药品目录。建立快速测量患者体液中曲马多的方法, 有助于减少该类药物滥用和潜在不适当用药。

口服盐酸曲马多约 60% 的剂量由肾脏代谢, 29% 的剂量以原型经尿液排出体外^[3]。目前检测体液中曲马多的方法一般是采用高效液相色谱-紫外检测法(HPLC-UV)、气相色谱-质谱联用(GC-MS)法^[4-5]。这些方法灵敏度低, 且相对耗时、费力, 检测成本较高, 很难在基层的临床药品检测中大规模推广。分子光谱技术由于其快速、无损、高效、简单的特点, 犹如拉曼光谱技术, 近几年在临床药品检测中逐渐被推广应用^[6-9], 如用于快速监测血清中卡马西平^[8]以及尿液中氯氮平的监测^[9]。2015年, Alharbi 等^[10]利用表面增强拉曼光谱(SERS)检测模拟人工尿液中曲马多的含量, 其检测限(LOD)可以达到 657.5 ng/ml, 这已经非常接近临床使用曲马多需要检测的药物浓度。

为了尽量减少尿液中成分对 SERS 信号影响, 本研究提出用液-液萃取(LLE)来改进基于 SERS 的尿液中待测成分检测^[11-12]。LLE-SERS 法测定患

[基金项目] 杨浦区科学技术委员会杨浦区卫生健康委员会科研课题(面上 YPM202108)

[作者简介] 姚小静, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药物分析与临床药学, Email: 15021187046@163.com

[通信作者] 傅翔, 博士, 主任药师, 研究方向: 药物分析与临床药学, Email: 15000611618@139.com

者服用曲马多后的真实尿液样品,能够快速确认患者是否服用曲马多以及监测尿药浓度,有助于确定曲马多在缓解老年患者疼痛时的个体化合理剂量,最大程度降低因曲马多药物相互作用带来的药物不良反应和不良事件,提高患者的依从性。此外,本研究还测定了老年患者服用包含曲马多在内多种药物后的尿液,并观察同时服用的其他药物是否干扰曲马多的 SERS 检测。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

BWS415-785H 便携式拉曼光谱仪(美国 B&W Tek Inc.); KQ-250DB 数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); Vortex-Genie2 多功能旋涡混合器(美国 Scientific Industries 公司); TG16-WS 离心机(上海卢湘仪离心机有限公司); 电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); TU-1902 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); Zeiss EVO MA-10 扫描电子显微镜(德国 Carl-Zeiss 公司)。

1.2 试剂

盐酸曲马多(99.0%, 中国食品药品检定研究院); 柠檬酸三钠($C_6H_5NaO_7 \cdot H_2O$, 国药集团化学试剂有限公司); 硼酸钠($Na_2B_4O_7$)、氢氧化钾(KOH)、硝酸银($AgNO_3$)、碘化钾(KI)、硫酸镁($MgSO_4$)、异丙醇(iPrOH)、氯仿($CHCl_3$)、甲苯(C_7H_8)和乙醚($C_4H_{10}O$)均为分析纯,购自上海试剂公司。

本研究使用了空白尿液及医院患者的真实尿液,取样后立即冷冻并储存于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 低温冰箱。医疗期间盐酸曲马多收集时间和使用情况的信息,以及从健康志愿者和患者获得的人尿液样本的分析得到了当地伦理委员会的批准。

2 实验内容

2.1 溶液的制备

精密称量盐酸曲马多对照品 100 mg,配制成浓度为 $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ 的储备液。再利用去离子水按照浓度梯度稀释,依次得到浓度为 10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.95、0.9、0.85、0.8、0.75、0.7、0.65、0.6、0.55、0.5、0.45 $\mu\text{g/ml}$ 的曲马多溶液。

2.2 基底的制备

按照 Lee 和 Mesisel 等发表的方法制备银胶^[13]。在 300 ml 去离子水中加入 54 mg 硝酸银并不断加热至微沸,然后加入 6 ml 质量分数为 1% 的柠檬酸

三钠溶液,继续加热并充分搅拌约 1 h,直到溶液变为灰绿色,停止加热,自然冷却至室温,置于棕色玻璃瓶中,避光保存。

2.3 SERS 检测步骤

银胶中加入 $5\text{ }\mu\text{l}$ KI 溶液(1 mol/L),孵育 20 min 去除银胶表面杂质信号,然后取 $10\text{ }\mu\text{l}$ 胶体与 $5\text{ }\mu\text{l}$ 样品混合,并加入 $2\text{ }\mu\text{l}$ $MgSO_4$ (0.01 mol/L ,加入 Mg^{2+} 目的是团聚银胶颗粒以增强检测信号),最后将混合物加入石英玻璃管中,立即置于拉曼光谱仪中采集光谱。真实尿液实验步骤同空白尿液。

将盐酸曲马多溶解在水中,浓度范围为 $0.5\text{ } \sim 100\text{ }\mu\text{g/ml}$ 。此外,对掺入空白尿液中的盐酸曲马多使用相同的浓度范围。

2.4 光谱采集条件

光谱检测参数如下:激光波长 785 nm ,分辨率 5 cm^{-1} ,积分时间 3 s ,扫描次数为 1 次,激光功率为 7 mW 。

2.5 数据处理

采用 BWSpec 软件对采集到的光谱原始数据进行初步处理,主要为光谱平滑和基线校正,然后利用 Matlab 软件对数据进行光谱波段的截取,选取 $300\text{ } \sim 1800\text{ cm}^{-1}$ 处的光谱数据进行分析,再采用 Origin 8 软件对处理好的数据进行绘图。

2.6 尿液中盐酸曲马多的液-液萃取

将 1 ml 尿样与 0.05 ml 一定浓度的药物溶液混合在 4 ml EP 管中。然后,用 $Na_2B_4O_7/KOH$ 缓冲溶液调节 pH 至 7。添加 1 ml 萃取剂氯仿:异丙醇($9:1, V/V$)以从尿样中提取曲马多。在室温下剧烈震荡后,以 6000 r/min 离心 5 min 。弃去上层清液,取下层液 0.5 ml 至试管里,用氮气仪吹干下层液,加入与下层液等量的去离子水,用于进一步实验。

3 结果与讨论

3.1 基底的表征

紫外图谱表征:使用紫外分光光度计在 $300\text{ } \sim 700\text{ nm}$ 波长范围内对银胶进行紫外光谱扫描,并观察物质的紫外特征吸收峰。银纳米颗粒的紫外吸收光谱如图 1 所示。银纳米颗粒的紫外可见吸收光谱仅在 419 nm 处有一个吸收峰,半峰宽较窄,这反映出银纳米颗粒大小较均匀,具有良好的分散性。

扫描电镜表征:使用扫描电子显微镜(SEM)扫描纳米银胶颗粒,观察纳米银胶颗粒的形态。银胶颗粒形似球状,大小均匀,直径约为 50 nm 。

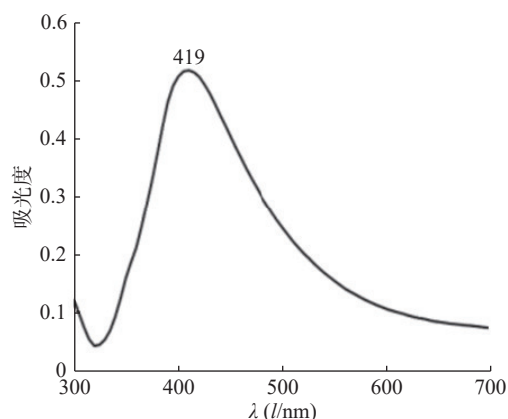


图1 图1 银胶的紫外可见光吸收光谱图

3.2 pH 值对去离子水中盐酸曲马多 SERS 信号的影响

将盐酸曲马多对照品溶于去离子水中, 改变溶液的 pH 值, 并评估了其对 SERS 的影响。使用 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7/\text{KOH}$ 缓冲液将溶液 pH 值调整在 4.5 ~ 8 之间变化, 立即获取 SERS 数据。由图 2 可知, 样本 pH 为 7.0 时, 盐酸曲马多 SERS 信号最强。

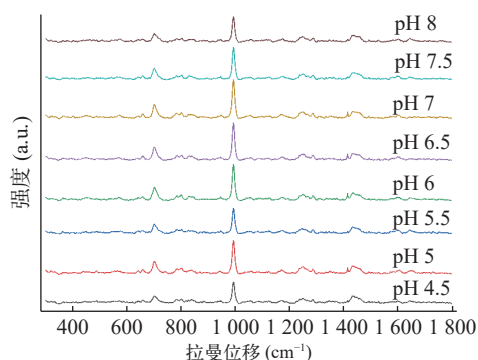


图2 盐酸曲马多水溶液在 pH 值 4.5 ~ 8 的 SERS 光谱

3.3 不同溶剂的液-液萃取对检测信号的影响

Borong 等研究发现氯仿: 异丙醇(9:1)比氯仿或正丁醇能更有效提取尿液中吗啡^[6]。本文评估了氯仿、氯仿: 异丙醇(9:1)以及甲苯和乙醚提取空白尿液加标和真实尿液的效果, 以 993.8 cm^{-1} 的

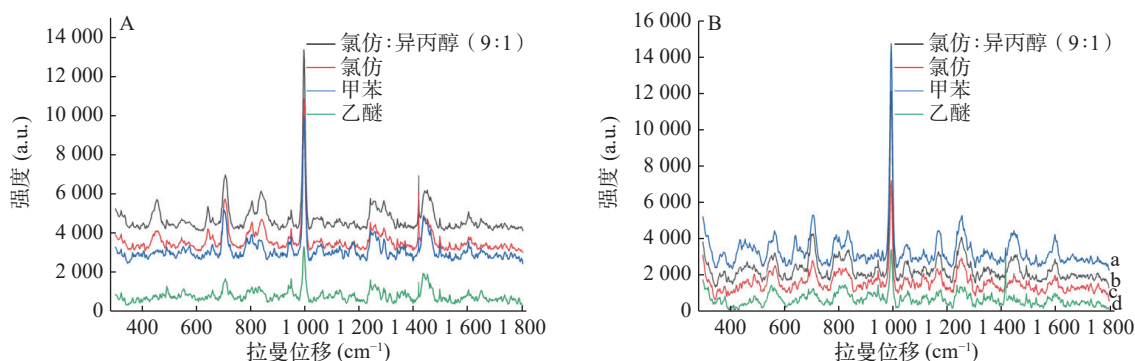


图3 基于液-液萃取法采用不同溶剂所得的 SERS 光谱

A. 空白尿液加标; B. 真实尿液

相对峰强度为指标。SERS 检测结果显示空白尿液加标和真实尿液中曲马多 993.8 cm^{-1} 信号均以氯仿: 异丙醇(9:1)作为萃取剂时最强, 乙醚作为萃取剂时最弱, 故选定氯仿: 异丙醇(9:1)作为曲马多的萃取溶剂(图 3)。

3.4 尿液中曲马多 SERS 检测方法验证

3.4.1 专属性

由图 4A 可见, 未经前处理尿样直接进行拉曼光谱仪测定, 结果显示空白尿液中尿素分子信号与空白尿液加标的 704 cm^{-1} 和 $800\sim 850\text{ cm}^{-1}$ 处的拉曼信号部分重叠。该干扰峰是由尿素分子中的肌氨酸酐干扰引起的, 因此不应把 704 cm^{-1} 和 $800\sim 850\text{ cm}^{-1}$ 处作为特征峰。而 993.8 cm^{-1} 处受尿素分子的拉曼信号干扰较弱, 可初步选作快速鉴定尿液中存在曲马多的定性依据。此外, 经液-液萃取(LLE)尿液中曲马多的前处理方法, 993.8 cm^{-1} 处目标分子的特征峰信号受尿液干扰进一步变弱, 信号明确增强。

图 4B 可见, 由于真实尿液与空白尿液的澄清度不如去离子水, 影响了检测器对拉曼散射光的感应, 其特征峰较水溶液中信号相对较弱。同时空白尿液与真实尿液中其他杂质与曲马多形成竞争关系, 共同吸附在银胶金属粒子表面, 产生一定抑制作用, 对特征峰峰形也有一定的影响(由图 4B 可见)。因此经液-液萃取(LLE)尿液中曲马多的前处理方法, 真实尿液中 993.8 cm^{-1} 特征峰信号最强。

3.4.1.1 空白基质的影响

Kimani 等研究显示曲马多的 SERS 以 452 、 660 、 704 、 804 、 836 、 993.8 、 1172 、 1253 、 1288 、 1448 和 1603 cm^{-1} 处的峰为主^[14]。由图 5 可得, 研究发现 804 、 836 与 993.8 cm^{-1} 在低浓度情况下 SERS 信号较强, 但银胶基底 SERS 的峰与曲马多 804 、 836 cm^{-1} 处峰重合, 故本研究以 993.8 cm^{-1} 处尿液中曲马多峰为特征峰。

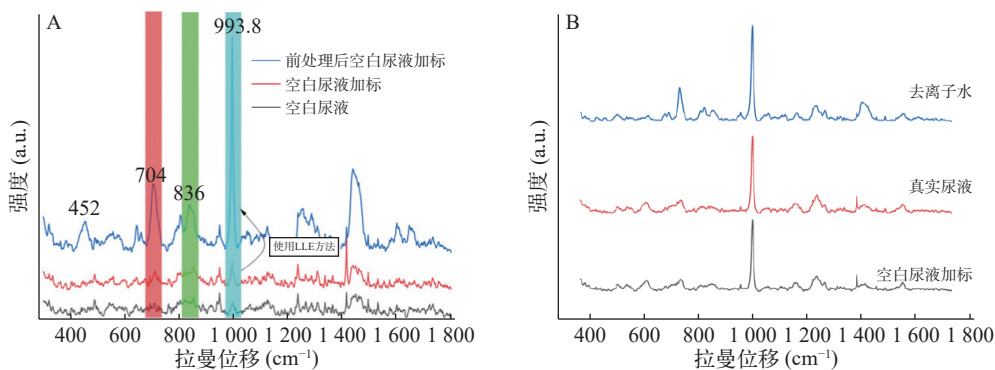


图4 空白尿液加标与真实尿液的基质成分对曲马多测定的干扰

A. 空白尿液、空白尿液加标、前处理后空白尿液; B. 水、真实尿液、空白尿液加标

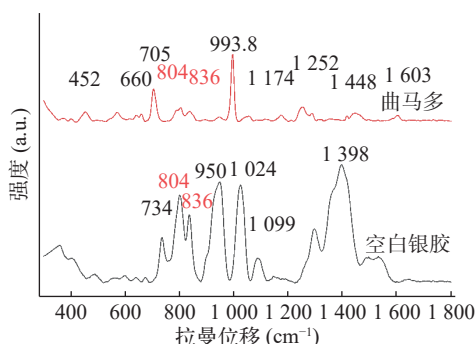


图5 空白尿液加标与银胶的 SERS 光谱图

3.4.1.2 共服药物的影响

经查阅文献, 头孢拉定与阿托品均以原形药物形式从尿液排出, 且他们的特征峰也在 993.8cm^{-1} 附近^[15-16], 这可能会影响曲马多的检测。为了进一步验证以上药物同时服用时对尿液中曲马多的检测是否有干扰, 本研究采用 LLE 预处理并使用 SERS 检测空白尿液加头孢拉定、阿托品及曲马多的样本。由图 6 可知, 空白尿液加头孢拉定、阿托品未检测到 993.8cm^{-1} 处特征峰, 而检测空白尿液加头孢拉定、阿托品及曲马多仍可以清晰地识别出曲马多 993.8cm^{-1} 处的特征峰。因此, SERS 结合 LLE 可以实现对同时服用头孢拉定与阿托品的老年患者尿液中曲马多的测定。

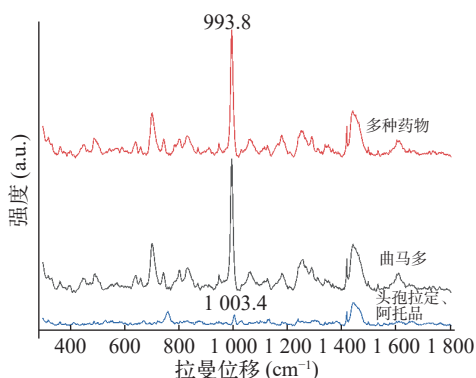


图6 SERS 检测空白尿液中含曲马多等多种药物及空白尿液中头孢拉定、阿托品

3.4.2 线性、范围和最低检测限

配制不同浓度空白尿液中盐酸曲马多溶液(1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 $\mu\text{g/ml}$), 将这些溶液置于拉曼光谱仪下的石英玻璃管中进行拉曼光谱测定, 以波峰 993.8cm^{-1} 的相对强度 (Y) 为纵坐标, 盐酸曲马多对照品溶液浓度 (X) 为横坐标, 拟合线性回归方程为 $Y=204.35X-465.62$, 回归系数 $r=0.9952$, 盐酸曲马多的浓度在 $1\sim 100\mu\text{g/ml}$ 范围内与特征峰 993.8cm^{-1} 的相对强度呈良好线性关系。

取上述盐酸曲马多对照品溶液逐级稀释测定, 测得盐酸曲马多的定量限 ($S/N=10$) 和检测限 ($S/N=3$) 分别为 $1.54\mu\text{g/ml}$ 和 $0.53\mu\text{g/ml}$ 。

3.4.3 精密度和准确度

取“3.4.2”项下曲马多分别为 5、50、80 $\mu\text{g/ml}$ 的加标溶液, 分别于 1 d 和 1 周内重复测定 6 次, 测得日内精密度和日间精密度 (RSD) 及准确度 (RE) 见表 1。结果表明, 低、中、高含量的日内精密度、日间精密度及准确度均良好。

表 1 回收率、精密度及准确度

浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	平均回收率 ($n=3$)	RSD ($n=5$)	日内精密度 ($n=6$)		日间精密度 ($n=6$)	
			RSD (%)	RE (%)	RSD (%)	RE (%)
5	93.01	3.92	3.38	-1.47	4.61	-4.03
50	96.5	4.27	3.33	-2.64	4.68	4.67
80	94.9	4.68	3.54	-2.92	4.65	-4.91

3.4.4 提取回收率

取“3.4.2”项下标准品液配制低、中、高 (5、50、80 $\mu\text{g/ml}$) 3 个浓度的加标溶液, 每个浓度 3 份供试样品, 按“2.3”项下处理并用 SERS 测定, 测得结果与实际浓度比值计算回收率, 见表 1。

3.4.5 稳定性

同回收率试验, 配制 3 个浓度的盐酸曲马多加标溶液, 于 $-25\text{ }^\circ\text{C}$ 冷冻后, 按“2.3”项下处理并用

SERS 测定, 每个样本重复冻融 5 次, 计算 RSD, 见表 1。

3.5 3 例患者真实尿液的曲马多测定结果

通过检测 3 位服用曲马多患者的尿液样本, SERS 分析结果可以清楚地识别出患者尿液中曲马多的特征峰。根据标准曲线可得患者 A、B、C 尿液中曲马多浓度分别为 39.55、33.74、27.57 $\mu\text{g/ml}$ 。因此, SERS 结合 LLE 可以实现对服用曲马多者尿液中曲马多的快速、灵敏的测定。

4 结论

对比 Alharbi 等^[10]的研究使用人工尿液做模拟试验, 本研究进一步对临床上服用曲马多患者的真实尿液进行检测, 采用 LLE 前处理方法降低尿液中成分对背景 SERS 信号的影响, 曲马多的检测限与之前的研究相当(530 ng/ml), 证明了本方法检测真实尿液中曲马多的有效性, 且方法简单、高效、经济, 可以用于曲马多个性化用药的定性和定量分析, 并进一步扩展至其他潜在不适当药物的监测。

【参考文献】

- [1] MOULIS F, ROUSSEAU V, ABADIE D, et al. Serious adverse drug reactions with tramadol reported to the French pharmacovigilance database between 2011 and 2015[J]. *Therapie*, 2017, 72(6): 615-624.
- [2] TIAN F Y, YANG R N, CHEN Z Y, et al. The prevalence and factors associated with potentially inappropriate medication use in Chinese older outpatients with cancer with multimorbidity[J]. *J Geriatr Oncol*, 2022, 13(5): 629-634.
- [3] EL-SAYED A A Y, MOHAMED K M, NASSER A Y, et al. Simultaneous determination of tramadol, O-desmethyltramadol and N-desmethyltramadol in human urine by gas chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B*, 2013, 926: 9-15.
- [4] CHENG P S, LEE C H, LIU C, et al. Simultaneous determination of ketamine, tramadol, methadone, and their metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry[J]. *J Anal Toxicol*, 2008, 32(3): 253-259.
- [5] HEJABRI KANDEH S, AMINI S, EBRAHIMZADEH H. Simultaneous trace-level monitoring of seven opioid analgesic drugs in biological samples by pipette-tip micro solid phase extraction based on PVA-PAA/CNT-CNC composite nanofibers followed by HPLC-UV analysis[J]. *Mikrochim Acta*, 2021, 188(8): 275.
- [6] YU B R, CAO C T, LI P, et al. Sensitive and simple determination of zwitterionic morphine in human urine based on liquid-liquid micro-extraction coupled with surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Talanta*, 2018, 186: 427-432.
- [7] ALMASOUD N, ALOMAR T S, XU Y, et al. Rapid detection and quantification of paracetamol and its major metabolites using surface enhanced Raman scattering[J]. *Analyst*, 2023, 148(8): 1805-1814.
- [8] ZHU Q X, LI X H, LI D, et al. A rapid therapeutic drug monitoring strategy of carbamazepine in serum by using coffee-ring effect assisted surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 128.
- [9] ZHU Q X, YU X Y, WU Z B, et al. Antipsychotic drug poisoning monitoring of clozapine in urine by using coffee ring effect based surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1014: 64-70.
- [10] ALHARBI O, XU Y, GOODACRE R. Detection and quantification of the opioid tramadol in urine using surface enhanced Raman scattering[J]. *Analyst*, 2015, 140(17): 5965-5970.
- [11] MARKINA N E, MARKIN A V, WEBER K, et al. Liquid-liquid extraction-assisted SERS-based determination of sulfamethoxazole in spiked human urine[J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1109: 61-68.
- [12] DOCTOR E L, MCCORD B. Comparison of aggregating agents for the surface-enhanced Raman analysis of benzodiazepines[J]. *Analyst*, 2013, 138(20): 5926-5932.
- [13] LEE P C, MEISEL D. Adsorption and surface-enhanced Raman of dyes on silver and gold sols[J]. *J Phys Chem*, 1982, 86(17): 3391-3395.
- [14] KIMANI M M, LANZAROTTA A, BATSON J S. Trace level detection of select opioids (fentanyl, hydrocodone, oxycodone, and tramadol) in suspect pharmaceutical tablets using surface-enhanced Raman scattering (SERS) with handheld devices[J]. *J Forensic Sci*, 2021, 66(2): 491-504.
- [15] 韩斯琴高娃, 沙轩宇, 赵航, 等. 利用表面增强拉曼光谱技术检测硫酸阿托品 [J]. *中国药师*, 2017, 20(12): 2277-2281.
- [16] 范蕾, 张雁. 头孢拉定中三种有关物质的表面增强拉曼光谱研究 [J]. *中国药师*, 2014, 17(7): 1089-1093.

[收稿日期] 2024-01-31 [修回日期] 2024-06-27

[本文编辑] 陈盛新