

超高效液相色谱三重四极杆质谱联用法 精神病患者临床治疗药物监测

LCMSMS-228

摘要：建立一种测定人血清中临床治疗精神病药物血药浓度的超高效液相色谱串联质谱法 (UHPLC-MS/MS) 并用于考察某医院新接收患者治疗前目标药物血药浓度。样品经处理后，用超高效液相色谱 LC-30A 快速分离八种临床常用精神病治疗用药，三重四极杆质谱仪 LCMS-8060 进行定量分析，使用 D6- 氯丙嗪同位素内标定量，在 $0.1 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ~ $500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内绘制校准曲线，线性良好，相关系数为 0.9981 以上。对高、中、低三浓度生物样品进行批次内、批次间精密度考察，RSD% 在 10.10 以下。

关键词：治疗药物监测 精神病用药 超高效液相色谱串联质谱法

治疗药物监测 (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) 是在临床药理学和现代分析化学的基础上发展的一门边缘学科；根本目的是促进临床安全有效用药，对那些安全范围窄、个体差异大或需要长期使用的药物，通过药物浓度检测和实施剂量调整，达到个体化用药和治疗的目的。其临床意义在于：①、实现给药方向个体化；②缩短治疗时间、提高治疗成功率，降低治疗费用；③诊断和处理药物过量中毒；④提高患者用药依从性。精神

病指严重的心理障碍，患者的认识、情感、意志、动作行为等心理活动均可出现持久的明显的异常；不能正常的学习、工作、生活；动作行为难以被一般人理解；在病态心理的支配下，有自杀或攻击、伤害他人的动作行为。药物治疗是治疗手段的其中一种，但由于患者本身属性问题，可能很难表述前期用药情况。本文意在建立 8 种精神病常用药的 LCMSMS 检测方法，客观反映患者在入院给药前的血药浓度情况。

实验部分

1.1 药物

氯氮平、喹硫平、利培酮、阿立哌唑、奋乃静、氟哌啶醇、氯丙嗪、舒必利、D6- 氯丙嗪由北京大学医学部公共卫生学院提供，纯度均大于 98%。

1.2 血清

取自山东某精神病治疗医院检验科。病人入院采血离心取上清液。

1.3 仪器

本实验使用岛津超高效液相色谱仪 LC-30A 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8060 联用系统。具体配置为 LC-30AD×2 输液泵，DGU-20A₅ 在线脱气机，SIL-30ACMP 自动进样器，CTO-20A 柱温箱，CBM-20A 系统控制器，LCMS-8060 三重四极杆质谱仪，LabSolutions Ver. 5.80 色谱工作站；AG-135 电子天平 (瑞士 Mettler 公司)；XW-80A 型微型漩涡混合仪 (金坛市盛蓝仪器制造有限公司)；Heraeus Pico 21 离心机 (Thermo Scientific, 德国)。

1.4 试剂

乙腈购自美国 Fisher 公司 (Fairlawn, NJ, USA)；实验用水由 Milli-Q Plus 水净化系统 (Millipore, Ltd.) 经去离子与二次净化制得；甲酸 (纯度 99%，LCMS 级，Wako, Japan)；其余试剂均为分析纯，购自北京化学试剂公司。

2.6 方法学考察

2.6.1 专属性试验

选择性是通过对人空白血清 (n>6) 的检测进行验证的。所有样品的结果表明生物基质不干扰待测物的测定。正离子、多反应检测模式下, 典型的多反应检测图谱如图 1。

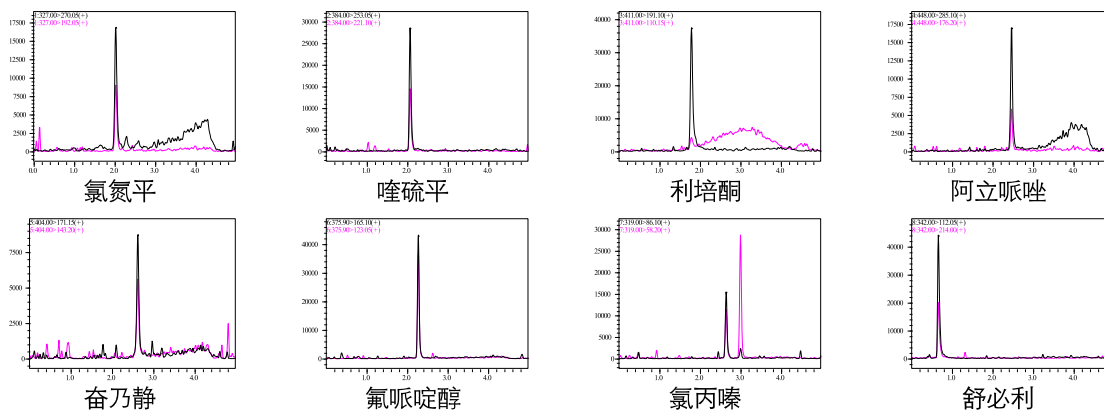
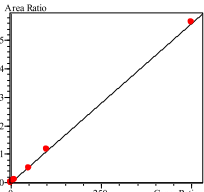
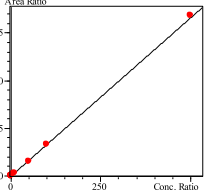
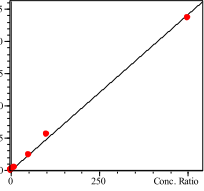
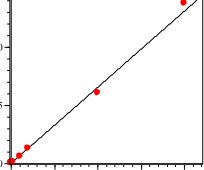


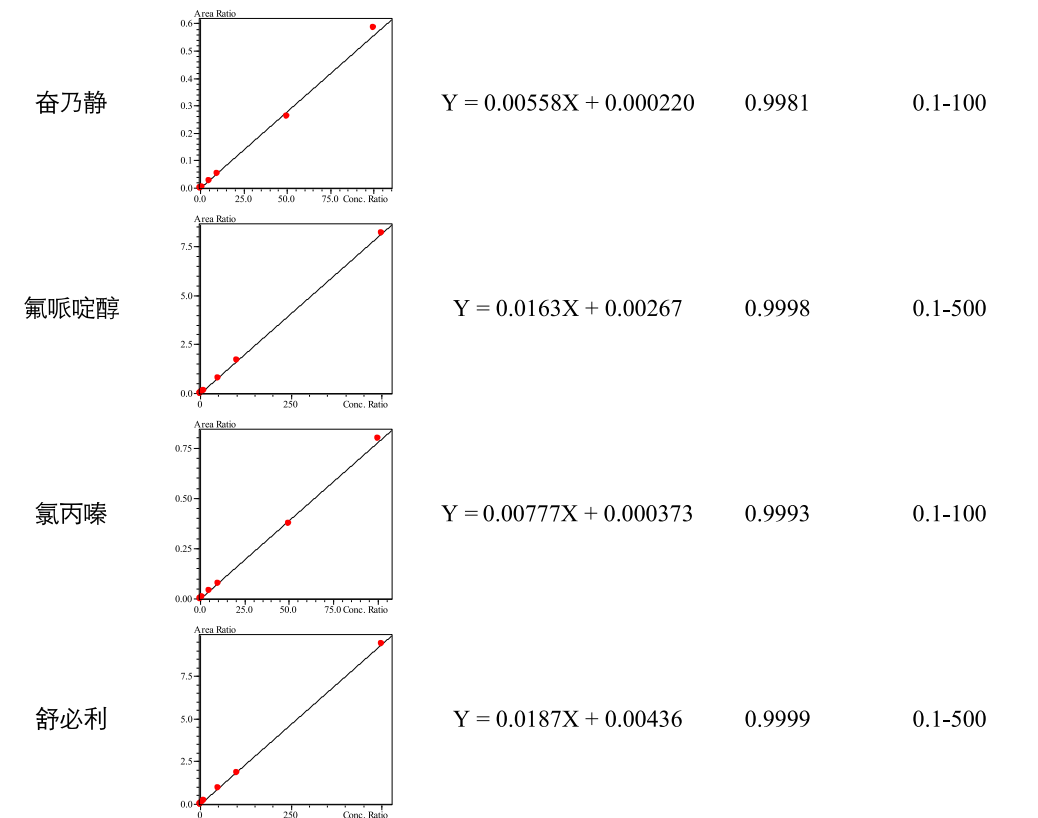
图1 人血清1.0 ng/mL溶液各个药物典型色谱图

2.6.2 线性关系考察

分别取空白生物样品, 加入适量的系列浓度标准溶液, 配制成系列浓度的模拟生物样品。按“2.3 生物样品处理方法”进行处理后进样。记录各成分与内标的峰面积比值, 以浓度与峰面积比值做线性回归绘制标准曲线, 结果如表 2 所示。

表2 线性结果

化合物	校准曲线	回归方程	回归系数 r	线性范围(ng/mL)
氯氮平		$Y = 0.0112X + 0.000194$	0.9994	0.1-500
喹硫平		$Y = 0.0166X - 0.000288$	0.9996	0.1-500
利培酮		$Y = 0.0242X + 0.00101$	0.9983	0.1-500
阿立哌唑		$Y = 0.00654X + 0.00191$	0.9981	0.1-100



2.6.3 准确度

对校准曲线上所有点进行准确度分析，结果见表3。

表3 准确度结果

浓度 (ng/mL)	0.1	0.2	1	5	10	50	100	500
氯氮平	94.8	82.2	91.8	97	94.1	95.2	103.6	100.5
喹硫平	109.8	85.9	87.6	97.5	90.7	93.1	100.6	101.2
利培酮	101.5	102.1	91.4	104.1	92.5	102.7	113.5	102.5
阿立哌唑	110.6	113.4	93.6	96.1	97.1	94.4	104.7	-
奋乃静	90.3	85.8	88.9	94.9	93.4	93.1	104.6	-
氟哌啶醇	113.4	105.2	92.7	97.1	93.5	96.5	103.1	100.1
氯丙嗪	108.1	99.1	87.2	101.4	98.5	95.7	102.4	-
舒必利	96.2	104.9	91.4	103.3	104.1	102.1	101.3	100.1

2.6.4 精密度

分别取空白生物样品，加入适量的对照品标准溶液，配制低、中、高三个浓度的QC样品，按“2.3 生物样品处理方法”进行处理后进样。每个浓度进行6样本分析，连续测定三批，进行回收率和精密度实验，结果见表4，结果表明，方法的回收率、批内及批间精密度符合要求。

表4 精密度结果

化合物	加入量 (ng·mL ⁻¹)	批内精密度 ($\bar{x} \pm s$, n=6)	RSD (%)	批间精密度 ($\bar{x} \pm s$, n=5)	RSD (%)
氯氮平	0.2	0.202±0.014	6.96	0.198±0.014	7.09
	10	10.57±0.33	4.25	9.936±0.989	5.25
	100	89.21±2.55	2.86	92.98±8.38	10.10
喹硫平	0.2	0.214±0.012	5.66	0.207±0.016	7.94
	10	10.74±0.106	1.21	10.12±0.768	9.46
	100	100.68±1.09	1.08	95.44±6.92	7.25
利培酮	0.2	0.180±0.009	5.24	0.189±0.017	9.12
	10	9.60±0.064	2.84	9.46±0.275	2.91
	100	104.71±1.20	1.05	105.83±3.04	2.63
阿立哌唑	0.2	0.194±0.017	8.60	0.201±0.017	8.35
	10	9.28±0.386	4.67	9.96±0.516	6.48
	100	102.79±3.37	3.28	101.28±4.98	4.92
奋乃静	0.2	0.196±0.009	4.54	0.200±0.013	6.28
	10	9.71±0.230	2.98	10.23±0.469	6.49
	100	96.44±3.68	4.26	105.65±5.09	5.94
氟哌啶醇	0.2	0.194±0.008	4.37	0.196±0.011	5.57
	10	9.54±0.203	2.13	9.54±0.205	2.15
	100	103.78±1.30	1.25	105.59±2.75	2.60
氯丙嗪	0.2	0.196±0.011	5.59	0.186±0.015	8.26
	10	9.74±0.298	3.06	9.66±0.297	3.07
	100	107.28±3.87	3.61	109.17±4.19	3.83
舒必利	0.2	0.212±0.014	7.55	0.200±0.018	9.11
	10	10.16±0.267	2.63	10.18±0.247	2.42
	100	106.47±1.33	1.25	109.94±3.92	3.56

2.7 入院病人血清筛查

对入院进行治疗的精神病患者进行治疗前抽血化验，筛查治疗前用药种类以及用药剂量，以实现对患者的对症下药，结果如下见表 5。

表5 精神病患者入院血清筛查结果(ng/mL)

No.	氯氮平	喹硫平	利培酮	阿立哌唑	奋乃静	氟哌啶醇	氯丙嗪	舒必利
1	1.748	1.577	9.507	2.804	8.734	4.094	0.390	----
2	1.093	0.761	3.554	0.569	7.457	6.924	0.399	----
3	20.081	12.331	17.645	----	58.363	9.128	----	----
4	----	3.024	1.422	----	4.924	5.236	----	----
5	3.709	----	2.107	9.384	4.256	1.656	----	----
6	4.666	1.491	2.311	2.524	6.355	5.807	----	----
7	----	0.715	1.247	1.390	2.012	1.206	----	0.228
8	----	----	----	273.731	----	2.971	3.489	----
9	8.476	2.032	3.552	18.225	11.269	6.193	2.249	1.038
10	109.852	3.358	6.400	13.843	13.812	9.154	----	----
11	0.892	94.973	1.141	0.220	2.615	8.573	0.823	----
12	0.274	156.824	0.676	0.353	1.589	----	0.249	----
13	0.197	0.466	0.458	----	1.338	----	0.217	----
14	0.191	0.149	12.988	0.561	1.005	----	0.349	----
15	131.097	0.139	0.263	34.999	1.017	----	0.491	----
16	1.252	1.188	3.685	3.307	6.227	0.738	----	134.264
17	124.038	1.334	3.929	21.692	7.147	3.245	5.143	1.043
18	5.249	0.529	2.153	12.199	----	12.548	2.927	----
19	0.235	0.158	0.299	----	0.962	5.365	1.057	----
20	----	0.124	0.306	0.157	0.980	----	1.276	----
21	----	0.195	0.378	0.087	0.875	----	0.442	----
22	----	1.067	2.131	7.632	----	4.033	----	0.459
23	----	0.811	1.048	4.881	2.214	3.934	0.835	0.651
24	8.661	2.215	2.744	12.606	----	14.882	4.824	1.542
25	0.313	0.137	0.239	0.600	0.820	----	0.153	----
26	----	3.663	3.815	7.551	2.706	3.362	2.150	----
27	0.262	0.162	0.245	----	1.204	5.431	0.136	----
28	0.152	0.256	0.300	----	0.449	----	0.339	----
29	----	83.432	9.697	0.213	0.519	----	0.185	----
30	----	82.884	0.558	2.196	----	0.603	0.636	----
31	0.155	0.145	11.892	----	0.647	3.643	0.301	----
32	36.116	1.721	2.040	8.529	3.250	2.617	----	----
33	45.814	0.155	0.618	----	1.079	----	0.195	0.363
34	0.508	0.411	0.517	0.046	0.818	3.939	0.175	1.187
35	3.511	18.368	2.309	17.227	2.581	4.370	2.031	0.545
36	0.147	----	0.751	0.126	0.307	----	0.984	----
37	0.248	0.117	0.143	----	0.296	11.872	0.389	----
38	----	0.069	0.179	----	----	3.398	0.940	----
39	1.877	1.255	1.692	0.968	1.470	3.195	0.497	5.561

结论

本文建立使用岛津超高效液相色谱仪 LC-30A 和三重四极杆质谱仪 LCMS-8060 联用进行神经病患者治疗药物监测, 根据监测结果可以清楚患者入院前体内的药物种类及其含量, 指导用药处方, 能够更准确进行个体化用药, 缩短治疗周期, 提高治疗效果。