

LC-MS/MS 应用于 5 种精神类药物的浓度监测

LCMSMS-967

摘要： 本文使用岛津液相色谱三重四极杆质谱仪 LCMS-8050RX，建立了对舒必利、去甲文拉法辛、氨磺必利、齐拉西酮和苯妥英钠等 5 种精神类药物的血药浓度监测方法。使用内标法定量，分别对方法的线性、精密度和准确度进行了考察。结果显示方法的专属性良好，线性相关系数均大于 0.99，准确度以及精密度均满足临床检测要求；基于血浆样本进行了连续长时间的重复进样，仪器的稳定性良好，可以很好的应用于临床行业大量样品的检测。

关键词： LCMS-8050RX 血药浓度监测 精神药物

技术特点：

❖ LCMS-8050RX 连续重复进样 450 针浓度值的 RSD 为 2.21%~2.84%，稳定性好。

精神科常用治疗药物的疗效和药品不良反应与其血药浓度相关，治疗药物监测（TDM）是精神科药物治疗学的重要参考。主要通过采用灵敏的现代分析测试手段来定量分析患者血液样本中的药物及其代谢产物的浓度，探讨血药浓度与药物疗效、毒性之间的关系，以确定药物有效浓度及毒性浓度之间的范围，并可根据药物动力学公式来计算最佳的治疗剂量，做到用药个体化，指导临床合理用药。精神科常用药物根据治疗用途分为抗精神病药物、抗抑郁药、抗

躁狂药物以及抗焦虑药。这些不同种类的药物代谢动力学特点及不良反应各有不同，这就要求应用这些药物时应采取个体化给药方案，随着监测方法的快速发展，在对患者的治疗过程中进行必要的血药浓度监测具有重要意义。

本文利用岛津三重四极杆串联质谱仪建立了对血浆样品中 5 种精神类药物快速定量分析。方法具有分析速度快、灵敏度高，准确性好等特点，可为临床血药浓度监测提供参考。

■ 实验部分

1.1 仪器

岛津超高效液相色谱仪 LC-40 与三重四极杆质谱仪 LCMS-8050RX 联用系统。具体配置为：

系统控制器：CBM-40

质谱仪：LCMS-8050RX

输液泵：LC-40B X3×2

自动进样器：SIL-40C X3

柱温箱：CTO-40C

色谱工作站：LabSolutions Ver.5.128

1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱：Shim-pack GIST-HP C18-AQ (100 mm×2.1 mm I.D, 1.9 μm)
岛津（上海）实验器材有限公司，P/N: 227-30807-02

流动相：A-10 mM 乙酸铵水溶液；B- 乙腈

流速：0.3 mL/min

进样体积：1 μL

柱温：40°C

洗脱方式：梯度洗脱，B相初始浓度为 30%，初始“Oven Valve 2”值设置为“0”，具体时间程序见表 1。

表 1 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
1.00	Pump	B.Conc	30
1.50	柱温箱	Oven Valve 2	1
3.50	Pump	B.Conc	50
4.00	Pump	B.Conc	95
6.00	柱温箱	Oven Valve 2	0
7.00	Pump	B.Conc	95
7.01	Pump	B.Conc	95
10.00	Control	Stop	

*注：“0”号阀位进废液，“1”号阀位进质谱

质谱条件

离子化模式：CoreSpray (+/-)	接口电压：调谐文件
雾化气流速：5.0 L/min	接口温度：400°C
加热块温度：400°C	干燥气流速：7 L/min
D L 温度：250°C	加热气流速：15 L/min
MRM 参数：见表 2	扫描模式：多反应监测 (MRM)

表 2 MRM 参数

No.	名称	CAS 号	前体离子	产物离子	Q1 Pre Bias(V)	CE(V)	Q3 Pre Bias(V)
1	舒必利	15676-16-1	342.2*	112.25	-10	-27	-12
			342.2	214.1	-10	-33	-22
2	舒必利 -IS	124020-27-5	345.2	112.25	-10	-27	-12
3	去甲文拉法辛	93413-62-8	264.2*	58.15	-29	-22	-20
			264.2	246.3	-13	-13	-12
4	去甲文拉法辛 -IS	1062605-69-9	270.2	64.2	-14	-21	-12
5	氨磺必利	71675-85-9	370.2*	242.2	-19	-29	-29
			370.2	196.15	-11	-43	-22
6	氨磺必利 -IS	1216626-17-3	375.3	242.2	-11	-29	-17
7	齐拉西酮	146939-27-7	413.2*	194.15	-12	-29	-21
			413.2	159.2	-12	-42	-17
8	齐拉西酮 -IS	1126745-58-1	421.3	194.2	-12	-29	-21
9	苯妥英钠	630-93-3	251.2*	102.15	30	22	21
			251.2	208.15	13	16	13
10	苯妥英钠 -IS	65854-97-9	261.2	106.15	28	22	20

* 代表定量离子对。

1.3 标准品、质控品及样品制备

基质匹配校准曲线制备: 分别精密称取各化合物 10 mg, 加甲醇稀释并定容至 10 mL, 得 1 mg/mL 校准品母液。将 5 个目标物的校准品母液混匀, 并用甲醇逐级稀释, 得系列校准品溶液。取系列校准品溶液 20 μ L, 加入 180 μ L 空白血浆, 涡旋混匀 5 min, 得基质校准溶液, 其浓度分别为: 1.0、2.0、5.0、10、20、50 以及 100 ng/mL (苯妥英钠浓度为: 100、200、500、1000、2000、5000 和 10000 ng/mL)。

基质匹配质控品溶液制备: 取低中高浓度质控品溶液 LQC, MQC, HQC 各 20 μ L, 加入 180 μ L 空白血浆, 涡旋混匀 5 min, 得基质匹配质控品溶液, 浓度分别为 2.0 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL (苯妥英钠浓度为: 200、1000、5000 ng/mL)。

内标工作液配制: 分别精密称取各目标物的同位素内标适量, 加甲醇稀释至 1 mg/mL 作为内标准品母液。将 5 个目标物的同位素内标母液混匀, 并用甲醇逐级稀释至 20 ng/mL (苯妥英钠为 2000 ng/mL), 即得内标工作液。

校准品、质控品及样品溶液制备: 取 100 μ L 基质匹配校准品、基质匹配质控品或临床血浆样品, 加 50 μ L 内标工作液, 加入 400 μ L 蛋白沉淀剂 (甲醇), 涡旋混匀 5 min, 14000 rpm 离心 10 min。取上清液上机分析。

■ 结果与讨论

2.1 MRM 色谱图

各化合物的标准曲线最低点浓度色谱图如图 1 所示。

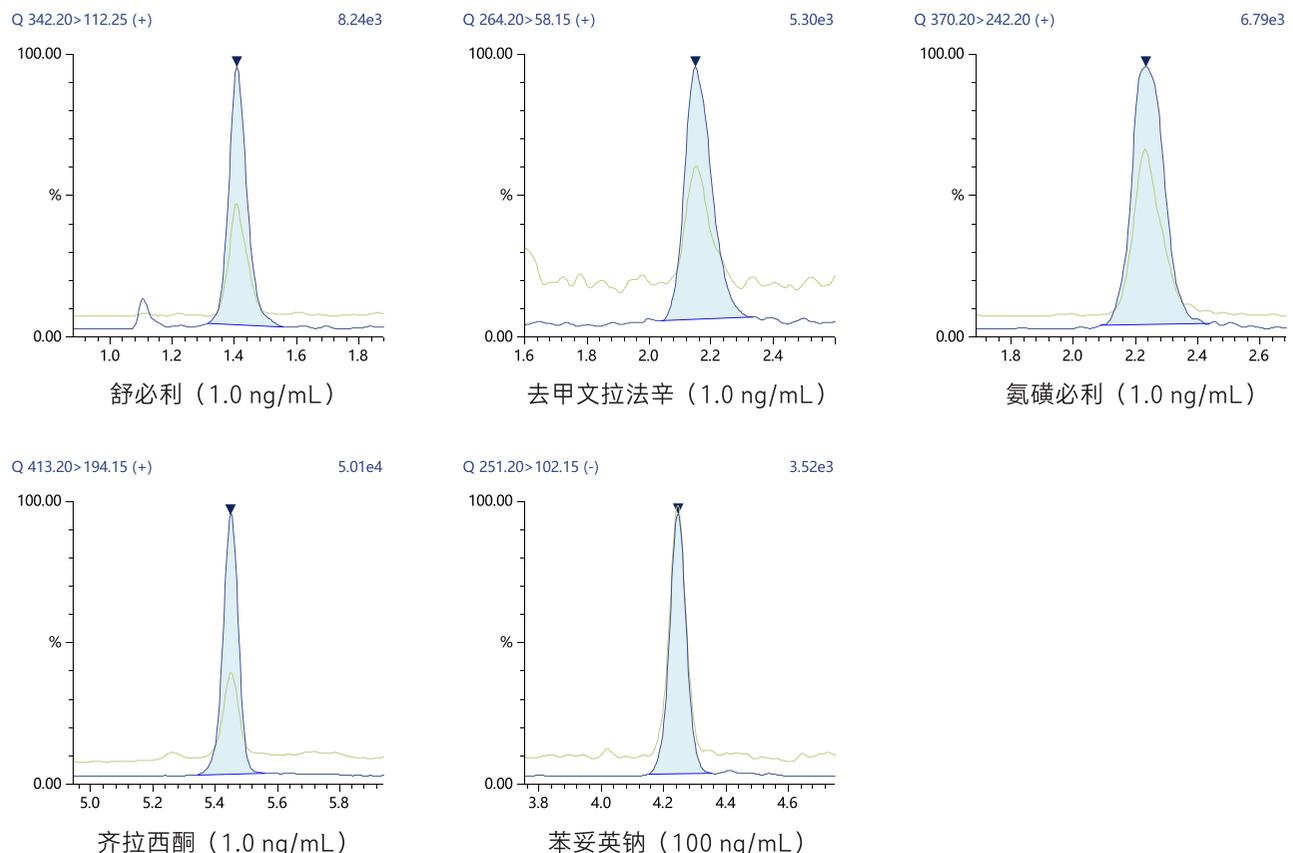


图 1 标准曲线最低点 MRM 色谱图

2.2 校准曲线

采用内标法建立校准曲线，结果图 2 和表 3 所示。五种化合物在各自线性浓度范围内均线性良好，相关系数均大于 0.99。

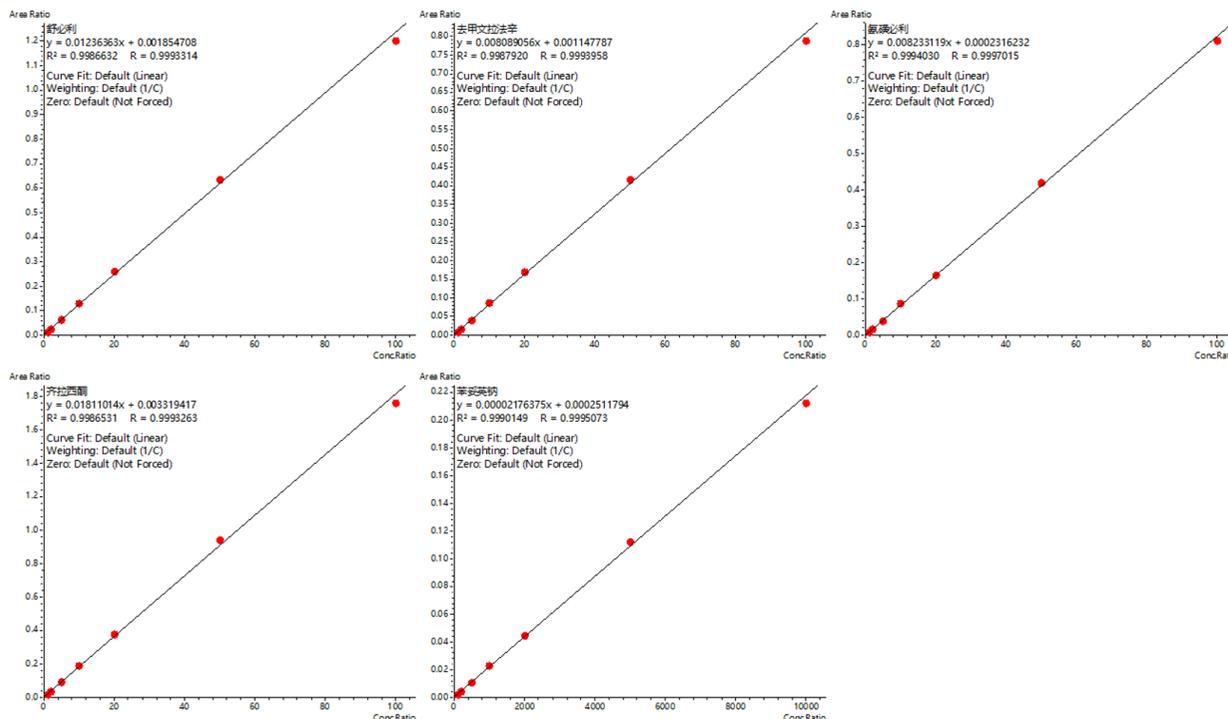


图 2 标准曲线结果

表 3 校准曲线结果

No.	目标物	线性范围 (ng/mL)	相关系数 (r)	精密度 (%)
1	舒必利	1 ~ 100	0.9993	92.48 ~ 105.31
2	去甲文拉法辛	1 ~ 100	0.9993	94.49 ~ 105.87
3	氨磺必利	1 ~ 100	0.9997	94.46 ~ 105.88
4	齐拉西酮	1 ~ 100	0.9993	92.63 ~ 104.59
5	苯妥英钠	100 ~ 10000	0.9995	93.46 ~ 105.03

2.3 质控样本准确度

按照 1.2 中的分析条件和 1.3 中前处理方法对质控品进行分析，每个浓度平行配制 3 个样，依次进行分析，结果如表 4 所示。质控品的准确度在 93.12% ~ 105.57%，精密度 CV% 在 0.20~4.59%。

表 4 质控品分析结果 (n=3)

质控	项目	舒必利	去甲文拉法辛	氨磺必利	齐拉西酮	苯妥英钠
LQC	理论值 (ng/mL)	2	2	2	2	200
	平均测定浓度 (ng/mL)	1.86	1.97	1.98	1.90	193.64
	平均回收率 (%)	93.12	98.53	99.09	94.78	96.82
	CV(%)	1.16	1.31	4.59	2.68	1.39

MQC	理论值 (ng/mL)	10	10	10	10	1000
	平均测定浓度 (ng/mL)	10.42	10.40	10.49	10.56	1037.65
	平均回收率 (%)	104.19	104.03	104.90	105.57	103.76
	CV(%)	1.70	1.22	1.56	1.42	0.20
HQC	理论值 (ng/mL)	50	50	50	50	5000
	平均测定浓度 (ng/mL)	50.70	50.93	48.91	51.83	5042.81
	平均回收率 (%)	101.39	101.85	97.81	103.66	100.86
	CV(%)	1.67	1.37	2.03	1.75	0.74

2.4 精密度验证

分别取低中高浓度点样品，连续进样 6 针考察精密度，结果如表 5 所示。

表 5 精密度验证结果 (面积, n=6)

化合物	项目	1	2	3	4	5	6	CV(%)
舒必利	低浓度	64228	62570	67969	65165	64481	61848	3.35
	中浓度	350835	340676	368724	334879	348026	337722	3.56
	高浓度	1655741	1558965	1618239	1599038	1677181	1611551	2.59
去甲文拉法辛	低浓度	61728	62200	59262	60457	60281	61168	1.75
	中浓度	329702	334808	336976	333413	326100	328556	1.25
	高浓度	1602447	1527389	1579859	1499498	1575617	1535161	2.50
氨磺必利	低浓度	104748	102912	100572	99773	104015	99956	2.13
	中浓度	549177	527490	557507	527409	530146	524015	2.59
	高浓度	2643318	2458471	2550328	2508234	2610527	2495533	2.79
齐拉西酮	低浓度	316304	315652	306733	308468	308695	300416	1.92
	中浓度	1561844	1517520	1533159	1522702	1517313	1465665	2.06
	高浓度	7223388	7286232	7100509	6895360	7076970	6968188	2.08
苯妥英钠	低浓度	27516	27508	25970	27298	26743	26554	2.29
	中浓度	146018	139872	145410	135348	149232	140394	3.55
	高浓度	685149	672527	696855	659316	694350	677216	2.08

2.5 长期稳定性考察

选择了某一浓度进行长期稳定性考察，按照 1.2 中的分析条件和 1.3 中前处理方法同时处理多份样品，将所有前处理后的样品混匀，连续重复进样 450 针。如图 3 所示，5 个目标物连续 450 针浓度值的 RSD 为 2.21%~2.84%。

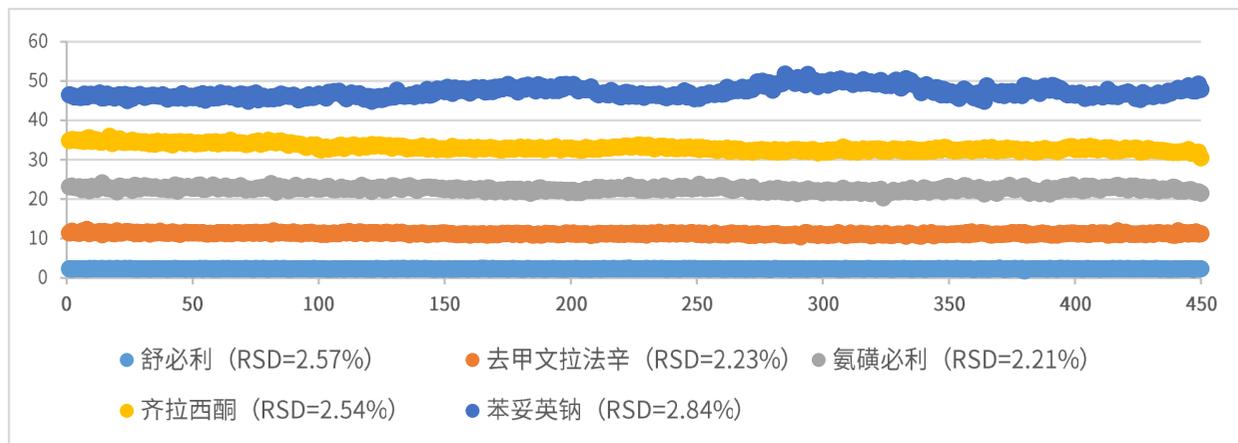


图3 5个目标物连续进样450针浓度值重复情况

■ 结论

本文使用岛津液相色谱三重四极杆质谱仪 LCMS-8050RX，建立了对5种精神类药物的血药浓度监测方法。分别对方法的线性、精密度和准确度进行了考察。采用内标法定量，五种化合物在各自线性浓度范围内均线性良好，相关系数均大于0.99；考察了方法的准确度，低中高浓度质控品的准确度在93.12%~105.57%，精密度CV%在0.20~4.59%；考察了日内精密度，三个浓度水平的面积RSD在1.25~3.56%；考察了仪器的稳定性，进行了连续450针的重复进样，5个目标物连续450针浓度值的RSD在2.21%~2.84%之间，仪器的稳定性好，可很好的应用于临床行业大量样品的连续检测。

岛津应用云

