

# 在线蛋白沉淀前处理与 LC-MS/MS 联用 检测人血浆中 51 种精神类药物

LCMSMS-1043

**摘要：** 本文利用岛津超高效液相色谱三重四极杆质谱系统，建立了血浆中 51 种精神类药物检测方法。样品经过在线蛋白沉淀前处理设备处理，包括加内标、蛋白沉淀、SPE 小柱过滤等操作，后连续上机检测。经线性、重复性及准确度方法学评价，结果显示该方法性关系良好，相关系数  $r > 0.995$ ，加标样品的重复性 ( $n=3$ ) 相对标准偏差 RSD 小于 9%，质控准确度在 88.5%-112.1% 之间，准确度良好，满足临床自动化 TDM 分析需求。

**关键词：** 三重四极杆液质联用仪 全自动样本前处理 蛋白沉淀法 精神类药物

## 技术特点：

❖ 采用在线蛋白沉淀前处理方法，样品前处理和导入样品到色谱质谱检测全程自动化操作，减少人员操作误差，提高分析准确度。

在临床质谱检测领域，通过自动化操作替代人工处理的在线样本预处理技术将显著提升检验工作效能，在提高分析效率的同时，降低人为操作误差风险，帮助实现临床样本从采集到检测全流程的标准化、规范化管理。

本文采用在线蛋白沉淀前处理设备，可以实现自动化的前处理操作，包括加入内标、加入蛋白沉

淀剂、混匀和 SPE 净化操作，并连续导入后端色谱质谱。实现了前处理到上机的自动化操作，以应对上述挑战。该套全自动在线前处理进样联用仪支持离线和在线自动化前处理两种模式，一篇使用离线前处理分析血浆中脂溶性维生素 A、D、E、K1 的研究在 AP\_News\_LCMSMS-928 中发表。两套系统均能替代部分人工操作，简化人工流程。

## ■ 实验部分

### 1.1 仪器

岛津三重四极杆液质联用仪 LCMS-8050CL，配置信息如下：

液相系统：LC-30ACMP

质谱仪：LCMS-8050CL

色谱工作站：Labsolutions Ver. 5.120

### 1.2 分析条件

液相色谱条件

色谱柱：ACQUITY UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm I.D., 1.7  $\mu$ m)

流动相：A 相：0.1% 甲酸 - 水      B 相：0.1% 甲酸 - 甲醇 (适用于 A、B、C、D 组)  
          A 相：纯水                      B 相：甲醇 (适用于 E 组)

进样体积：5  $\mu$ L

进样方式：满环进样

流速：0.9 mL/min

柱温：40 $^{\circ}$ C

洗脱方式：梯度洗脱，时间程序如表 1-4 所示。

表 1 梯度洗脱时间程序 (A、B 组)

时间 (min)	单元	处理命令	值
0.01	泵	B.Conc	10
2.50	泵	B.Conc	95
3.30	泵	B.Conc	95
3.40	泵	B.Conc	10
4.00	控制器	Stop	

表 2 梯度洗脱时间程序 (C 组)

时间 (min)	单元	处理命令	值
0.01	泵	B.Conc	10
0.50	泵	B.Conc	10
1.50	泵	B.Conc	45
2.00	泵	B.Conc	45
2.50	泵	B.Conc	90
3.40	泵	B.Conc	90
3.50	泵	B.Conc	10
4.00	控制器	Stop	

表 3 梯度洗脱时间程序 (D 组)

时间 (min)	单元	处理命令	值
0.01	泵	B.Conc	1
0.40	泵	B.Conc	1
0.80	泵	B.Conc	30
1.20	泵	B.Conc	30
1.80	泵	B.Conc	50
2.20	泵	B.Conc	50
3.10	泵	B.Conc	95
3.90	泵	B.Conc	95
4.00	泵	B.Conc	1
4.50	控制器	Stop	

表 4 梯度洗脱时间程序 (E 组)

时间 (min)	单元	处理命令	值
0.01	泵	B.Conc	30
0.20	泵	B.Conc	30
2.40	泵	B.Conc	90
2.60	泵	B.Conc	90
2.70	泵	B.Conc	30
2.80	泵	B.Conc	30
3.00	控制器	Stop	

## 质谱条件

离子化模式：	ESI±	雾化气流速：	3.0 L/min
接口温度：	300°C	干燥气流速：	10.0 L/min
D L 温度：	250°C	加热气流速：	10.0 L/min
加热模块温度：	400°C	碰撞气：	氦气
扫描模式：	多反应监测 (MRM)	MRM 参数：	见表 5

表 5 化合物信息及 MRM 参数

ID	化合物名	化合物缩写	CAS 号	保留时间 (min)	MRM 离子对	Q1 Pre Bias (V)	CE (V)	Q3 Pre Bias (V)	定量内标
1	安非他酮	BUP	34841-39-9	1.460	240.2>184.1	-20	-5	-20	BUP-D9
2	安非他酮 -d9	BUP-D9	150988-80-0	1.460	249.2>185.0	-20	-15	-20	
3	羟安非他酮	HBUP	92264-81-8	1.383	256.2>238.1	-20	-25	-20	HBUP-D6
4	羟安非他酮 -d6	HBUP-D6	1184984-06-2	1.383	262.2>244.2	-20	-10	-20	
5	多虑平	DOX	1668-19-5	1.703	280.2>107.1	-11	-22	-22	DOX-D3
6	多虑平 -d3	DOX-D3	347840-07-7	1.703	283.3>107.1	-11	-24	-19	
7	西酞普兰	CIT	59729-32-7	1.637	325.2>109.1	-18	-26	-22	CIT-D4
8	西酞普兰 -d4	CIT-D4	1219908-84-5	1.637	329.3>113.1	-13	-29	-20	
9	阿戈美拉汀	AGO	138112-76-2	2.158	244.1>185.1	-12	-15	-19	AGO-D6
10	阿戈美拉汀 -d6	AGO-D6	1079389-42-6	2.158	250.1>188.2	-12	-15	-19	
11	去甲替林	DAMT	72-69-5	1.953	264.2>233.1	-20	-15	-20	DAMT-D3
12	去甲替林 -d3	DAMT-D3	1219806-64-6	1.953	267.3>233.2	-18	-14	-22	
13	阿米替林	AMT	50-48-6	1.922	278.3>233.2	-20	-17	-20	AMT-D3
14	阿米替林 -d3	AMT-D3	136765-26-9	1.922	281.3>233.2	-11	-17	-25	
15	度洛西汀	DLX	136434-34-9	1.904	298.2>44.2	-11	-11	-17	DLX-D3
16	度洛西汀 -d3	DLX-D3	1435727-97-1	1.904	301.2>47.2	-11	-11	-17	
17	沃替西汀	VOR	508233-74-7	2.126	299.1>150.0	-12	-24	-15	VOR-D8
18	沃替西汀 -d8	VOR-D8	2140316-62-5	2.124	307.1>153.0	-12	-24	-15	
19	氯米帕明	CLO	303-49-1	2.046	316.2>86.2	-12	-19	-16	CLO-D3
20	氯米帕明 -d3	CLO-D3	136765-29-2	2.045	318.2>89.2	-12	-19	-16	
21	氟伏沙明	FLUV	54739-18-3	1.964	319.2>71.1	-20	-20	-20	FLUV-D4
22	氟伏沙明 -d4	FLUV-D4	1432075-74-5	1.963	323.3>71.1	-20	-20	-20	
23	去甲氯米帕明	NCLO	303-48-0	2.073	301.2>72.1	-20	-16	-20	NCLO-D3
24	去甲氯米帕明 -d3	NCLO-D3	1189971-04-7	2.072	304.2>75.2	-17	-17	-21	
25	米那普伦	MNC	92623-85-3	1.489	247.2>230.1	-20	-10	-20	MNC-D5
26	米那普伦 -d5	MNC-D5	2750534-79-1	1.489	252.2>235.1	-20	-10	-20	
27	去甲文拉法辛	ODV	93413-62-8	1.204	264.3>58.1	-20	-20	-20	ODV-D6

28	去甲文拉法辛 -d6	ODV-D6	1062605-69-9	1.204	270.3>64.2	-19	-28	-20	
29	米安色林	MAS	24219-97-4	1.646	265.2>208.1	-15	-20	-22	MAS-D3
30	米安色林 -d3	MAS-D3	1219804-53-7	1.646	268.3>208.1	-11	-21	-22	
31	米氮平	MIR	85650-52-8	1.228	266.2>195.1	-20	-20	-20	MIR-D3
32	米氮平 -d3	MIR-D3	1216678-68-0	1.228	269.3>195.1	-11	-25	-21	
33	文拉法辛	VEN	93413-69-5	1.541	278.3>58.1	-20	-20	-20	VEN-D6
34	文拉法辛 -d6	VEN-D6	940297-06-3	1.541	284.3>64.2	-11	-22	-20	
35	去甲氟西汀	NFLU	83891-03-6	1.976	296.2>134.1	-10	-6	-24	NFLU-D5
36	去甲氟西汀 -d5	NFLU-D5	1185132-92-6	1.976	301.2>139.1	-10	-6	-24	
37	舍曲林	SER	79559-97-0	2.020	306.1>275.1	-20	-14	-20	SER-D3
38	舍曲林 -d3	SER-D3	1217741-83-7	2.020	309.1>275.1	-20	-14	-20	
39	氟西汀	FLU	59333-67-4	1.969	310.2>148.2	-17	-8	-26	FLU-D5
40	氟西汀 -d5	FLU-D5	1185132-91-5	1.969	315.2>153.2	-17	-8	-26	
41	艾司西酞普兰	ESCIT	128196-01-0	1.624	325.3>109.1	-20	-28	-20	ESCIT-D4
42	艾司西酞普兰 -d4	ESCIT-D4	1217440-78-4	1.624	329.3>113.1	-20	-28	-20	
43	帕罗西汀	PAX	61869-08-7	1.837	330.2>192.2	-20	-20	-20	PAX-D4
44	帕罗西汀 -d4	PAX-D4	2714485-95-5	1.837	334.2>196.2	-13	-21	-21	
45	曲唑酮	TRO	22033-87-0	1.444	372.2>148.1	-20	-39	-20	TRO-D6
46	曲唑酮 -d6	TRO-D6	1217440-85-3	1.444	378.3>182.1	-15	-25	-19	
47	拉莫三嗪	LTG	84057-84-1	1.767	256.0>211.2	-15	-24	-15	LTG-13c3
48	拉莫三嗪 -13c3	LTG-13c3	1188265-38-4	1.767	259.0>145.2	-15	-28	-15	
49	坦度螺酮	TDR	87739-07-1	1.783	384.3>122.1	-15	-28	-15	TDR-d8
50	坦度螺酮 -d8	TDR-d8	1794835-73-6	1.783	392.3>122.1	-15	-28	-15	
51	10-羟基卡马西平	LBZ	29331-92-8	2.174	255.0>194.1	-15	-45	-15	LBZ-d4
52	10-羟基卡马西平 d4	LBZ-d4	1020719-39-4	2.174	259.0>198.1	-15	-25	-15	
53	多奈哌齐	DON	120014-06-4	1.989	380.2>91.1	-19	-38	-16	DON-d7
54	多奈哌齐 -d7	DON-d7	1217444-97-4	1.989	387.2>98.1	-19	-38	-16	
55	丁螺环酮	BUS	36505-84-7	1.919	386.3>122.1	-15	-30	-15	BUS-d8
56	丁螺环酮 -d8	BUS-d8	204395-49-3	1.919	394.3>122.1	-15	-30	-15	
57	氯硝西洋	CLP	1622-61-3	2.697	316.1>270.1	-10	-24	-28	CLP-d4
58	氯硝西洋 -d4	CLP-d4	170082-15-2	2.697	320.1>274.1	-10	-24	-28	
59	胺碘酮	ADR	1951-25-3	2.846	646.0>58.1	-32	-46	-10	ADR-d4
60	胺碘酮 -d4	ADR-d4	1217169-60-2	2.846	650.0>62.1	-32	-46	-10	

61	去甲奥氮平	DOLA	161696-76-0	1.309	299.1>256.1	-16	-35	-18	DOLA-D8
62	去甲奥氮平 -d8	DOLA-D8	786686-82-6	1.307	307.1>256.1	-16	-35	-18	
63	奥氮平	OLA	132539-06-1	1.317	313.1>256.2	-15	-24	-30	OLA-D3
64	奥氮平 -d3	OLA-D3	786686-79-1	1.323	316.1>256.2	-15	-35	-15	
65	舒必利	SUL	15676-16-1	1.214	342.1>112.1	-10	-28	-22	SUL-D3
66	舒必利 -d3	SUL-D3	124020-27-5	1.212	345.1>112.1	-15	-35	-15	
67	氨磺必利	AMI	71675-85-9	1.377	370.1>242.0	-30	-27	-25	AMI-D5
68	氨磺必利 -d5	AMI-D5	1216626-17-3	1.382	375.2>242.1	-15	-35	-15	
69	去甲喹硫平	DQUE	5747-48-8	2.441	296.1>210.1	-12	-20	-23	DQUE-D8
70	去甲喹硫平 -d8	DQUE-D8	1189866-35-0	2.420	304.1>210.1	-12	-20	-23	
71	去甲氯氮平	DCZP	6104-71-8	2.266	313.1>192.0	-11	-43	-19	DCZP-D8
72	去甲氯氮平 -d8	DCZP-D8	1189888-77-4	2.248	321.1>192.0	-11	-43	-19	
73	氯氮平	CZP	5786-21-0	2.334	327.1>270.0	-17	-23	-29	CZP-D4
74	氯氮平 -d4	CZP-D4	204395-52-8	2.328	331.1>192.0	-15	-35	-15	
75	氟哌啶醇	HAL	52-86-8	2.488	375.9>165.1	-24	-25	-22	HAL-D4
76	氟哌啶醇 -d4	HAL-D4	1189986-59-1	2.482	379.9>123.1	-24	-25	-22	
77	喹硫平	QUE	111974-69-7	2.450	384.1>253.1	-11	-24	-19	QUE-D4
78	喹硫平 -d4	QUE-D4	1031703-37-3	2.461	388.1>253.1	-11	-24	-19	
79	利培酮	RIS	106266-06-2	2.106	411.0>191.1	-20	-30	-20	RIS-D4
80	利培酮 -d4	RIS-D4	1020719-76-9	2.106	415.0>195.1	-20	-30	-20	
81	9- 羟利培酮	9RIS	144598-75-4	2.042	427.2>207.0	-22	-28	-22	9RIS-D4
82	9- 羟利培酮 -d4	9RIS-D4	1020719-55-4	2.035	431.2>211.1	-15	-35	-15	
83	氯丙嗪	CHL	50-53-3	3.033	319.1>86.1	-16	-22	-18	CHL-D6
84	氯丙嗪 -d6	CHL-D6	1228182-46-4	3.027	325.1>92.2	-15	-35	-15	
85	布南色林	BNS	132810-10-7	3.130	368.2>227.1	-11	-51	-23	BNS-D8
86	布南色林 -d8	BNS-D8	132810-10-7	3.105	376.2>233.1	-11	-51	-23	
87	奋乃静	PERP	58-39-9	3.101	404.0>171.1	-29	-24	-30	PERP-D8
88	奋乃静 -d8	PERP-D8	1215641-01-2	3.081	412.0>179.1	-29	-24	-30	
89	氟奋乃静	FLUP	69-23-8	3.143	438.2>143.1	-13	-28	-14	FLUP-D8
90	氟奋乃静 -d8	FLUP-D8	1323633-98-2	3.142	446.2>151.1	-13	-28	-14	
91	脱氢阿立哌唑	DAPZ	129722-25-4	2.791	446.1>285.1	-15	-24	-14	DAPZ-D8
92	脱氢阿立哌唑 -d8	DAPZ-D8	2749328-53-6	2.778	454.1>293.1	-15	-35	-15	
93	阿立哌唑	APZ	129722-12-9	2.840	448.1>285.0	-22	-26	-21	APZ-D8
94	阿立哌唑 -d8	APZ-D8	1089115-06-9	2.828	456.2>293.1	-15	-35	-15	
95	鲁拉西酮	LSD	367514-87-2	2.949	493.3>166.1	-25	-40	-17	LSD-D8

96	鲁拉西酮 -d8	LSD-D8	1132654-54-6	2.947	501.3>166.1	-25	-40	-17	
97	齐拉西酮	ZIP	146939-27-7	2.310	413.2>159.1	-15	-40	-15	ZIP-D8
98	齐拉西酮 -d8	ZIP-D8	1126745-58-1	2.310	421.3>194.2	-15	-33	-15	
99	丙戊酸	VPA	99-66-1	2.162	143.2>143.2	16	11	25	VPA-D6
100	丙戊酸 -d6	VPA-D6	87745-18-4	2.162	149.2>149.2	16	11	25	
101	托吡酯	TOP	97240-79-4	1.296	337.9>78.0	23	33	13	TOP-D12
102	托吡酯 -d12	TOP-D12	1279037-95-4	1.296	350.3>78.0	17	27	13	

其中 1-24 为 A 组, 25-46 为 B 组, 47-60 为 C 组, 61-98 为 D 组, 99-102 为 E 组  
 A-D 组为正离子模式采集, E 组为负离子模式采集

### 1.3 系列标准品和质控品溶液配制

校准品和质控品为商品化试剂盒配套的赋值校准品和质控品, 使用前恢复到室温, 涡旋混匀即得相应系列校准品溶液和质控品溶液。

参考赋值如下表 6。

表 6 校准品参考赋值 (ng/mL)

ID	化合物	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9
1	安非他酮	42.7	105.9	209.4	421.0	847.9	1670.4	127.0	858.8	1279.6
2	羟安非他酮	41.4	108.3	219.7	433.2	859.7	1672.7	134.0	874.3	1297.5
3	多虑平	20.6	49.9	98.3	198.0	396.7	812.4	58.7	399.6	605.1
4	西酞普兰	4.7	13.6	27.6	55.2	107.1	202.6	16.6	107.6	162.5
5	阿戈美拉汀	4.7	13.4	27.1	54.8	107.9	179.4	15.8	108.6	152.4
6	去甲替林	29.2	74.1	147.2	297.5	597.9	1205.8	87.9	604.4	911.1
7	阿米替林	29.2	74.4	146.8	294.2	594.2	1190.7	87.2	594.0	889.9
8	度洛西汀	25.4	62.7	126.2	249.6	492.5	940.5	76.1	494.2	719.1
9	沃替西汀	4.8	12.7	25.0	50.8	100.6	186.3	15.0	99.5	147.2
10	氯米帕明	14.5	37.4	74.2	147.9	296.3	585.4	43.9	298.4	433.9
11	氟伏沙明	5.8	14.8	29.2	59.0	119.8	241.3	18.0	119.0	180.0
12	去甲氯米帕明	15.3	39.2	77.1	155.4	305.6	605.4	47.1	309.1	464.2
13	米那普伦	5.2	12.7	24.9	48.8	102.5	206.2	15.3	103.1	153.8
14	去甲文拉法辛	13.5	35.8	72.9	151.5	318.4	644.4	46.4	321.8	491.2
15	米安色林	9.9	25.2	49.1	96.9	198.1	406.6	30.1	196.4	293.1
16	米氮平	2.9	8.1	15.7	31.7	63.5	122.6	9.7	64.5	95.0
17	文拉法辛	12.1	31.1	61.3	121.5	240.0	478.9	37.0	240.2	363.5
18	去甲氟西汀	58.5	150.4	307.9	621.2	1248.3	2427.3	183.4	1236.3	1873.7
19	舍曲林	5.3	12.8	25.6	51.7	100.3	200.0	15.4	104.5	153.2
20	氟西汀	40.5	103.6	210.0	430.2	866.6	1720.5	127.1	875.9	1344.4
21	艾司西酞普兰	3.1	7.6	15.2	30.2	58.8	113.9	9.2	59.8	90.5

22	帕罗西汀	5.2	12.9	25.2	50.6	99.5	201.9	15.4	100.6	148.9
23	曲唑酮	29.6	73.6	146.4	291.5	565.9	1110.0	87.1	560.3	865.3
24	拉莫三嗪	421.5	1019.3	2026.4	4136.6	8115.0	15743.5	1222.3	8212.8	12051.1
25	坦度螺酮	0.2	0.5	1.0	2.0	4.0	7.9	0.6	4.1	6.1
26	10-羟基卡马西平	1096.3	2720.8	5333.5	10443.2	20566.5	40083.7	3223.3	20584.6	30674.8
27	多奈哌齐	10.0	25.7	50.4	98.9	191.9	367.7	29.8	193.2	282.6
28	丁螺环酮	0.2	0.5	0.9	1.8	3.5	6.6	0.5	3.5	5.2
29	氯硝西洋	3.3	7.8	15.3	29.9	60.4	121.4	9.2	61.2	90.8
30	胺碘酮	0.9	2.4	4.8	9.5	19.0	38.3	2.8	19.5	27.9
31	去甲奥氮平	4.6	11.5	23.3	47.5	95.2	192.4	13.8	95.4	143.3
32	奥氮平	4.9	12.4	24.4	48.9	99.5	194.3	15.1	100.2	148.6
33	舒必利	30.8	79.9	158.8	312.4	604.0	1106.8	97.3	603.7	872.1
34	氨磺必利	20.1	48.5	94.3	187.6	372.0	735.8	57.4	367.4	545.4
35	去甲喹硫平	19.0	44.1	88.7	187.4	399.7	824.0	50.9	396.9	616.7
36	去甲氯氮平	19.6	49.4	103.5	205.0	405.1	775.3	61.0	404.0	589.5
37	氯氮平	17.7	48.1	100.0	196.2	391.4	739.0	59.9	390.9	545.1
38	氟哌啶醇	0.5	1.3	2.7	5.3	10.3	19.5	1.7	10.6	15.2
39	喹硫平	19.0	51.0	95.5	188.9	362.5	697.6	57.0	362.1	535.4
40	利培酮	1.9	4.7	9.1	18.7	38.3	78.1	5.5	38.0	57.2
41	9-羟利培酮	1.7	4.5	9.1	18.1	35.4	68.0	5.5	35.9	50.9
42	氯丙嗪	10.0	24.7	46.8	95.4	193.7	387.2	28.3	194.3	289.6
43	布南色林	1.0	2.5	5.0	9.7	18.9	36.9	3.0	19.2	27.4
44	奋乃静	0.5	1.2	2.4	4.8	9.5	19.0	1.4	9.7	14.3
45	氟奋乃静	0.9	2.0	4.1	8.0	15.8	31.2	2.5	16.4	23.4
46	脱氢阿立哌唑	36.8	95.1	184.4	380.0	765.5	1566.9	110.8	762.1	1161.4
47	阿立哌唑	39.4	97.0	190.8	375.4	760.9	1511.7	112.6	760.7	1128.3
48	鲁拉西酮	4.7	12.2	24.0	49.0	97.6	195.3	14.6	98.0	145.7
49	齐拉西酮	12.1	29.3	55.6	111.9	223.0	462.5	33.3	228.4	344.8
50	丙戊酸	3000.0	7500.0	15000.0	30000.0	60000.0	120000.0	9000.0	60000.0	90000.0
51	托吡酯	1000.0	2500.0	5000.0	10000.0	20000.0	40000.0	3000.0	20000.0	30000.0

表 7 质控品参考赋值 (ng/mL)

ID	化合物	LQC	MQC	HQC	ID	化合物	LQC	MQC	HQC
1	安非他酮	87.0	708.8	979.6	27	多奈哌齐	105.282	821.502	1276.56
2	羟安非他酮	134.0	874.3	1297.5	28	丁螺环酮	68.84	449.67	655.07
3	多虑平	58.7	399.6	605.1	29	氯硝西洋	8.46	58.392	87.876

4	西酞普兰	16.6	107.6	162.5	30	胺碘酮	12.654	81.814	115.957
5	阿戈美拉汀	15.8	108.6	152.4	31	去甲奥氮平	82.056	564.144	841.008
6	去甲替林	87.9	604.4	911.1	32	奥氮平	2.97	19.17	27.39
7	阿米替林	87.2	594.0	889.9	33	舒必利	1.44	9.71	14.26
8	度洛西汀	76.1	494.2	719.1	34	氨磺必利	4.635	30.765	43.83
9	沃替西汀	15.0	99.5	147.2	35	去甲喹硫平	110.75	762.07	1161.42
10	氯米帕明	43.9	298.4	433.9	36	去甲氯氮平	215.37	1454.873	2157.817
11	氟伏沙明	18.0	119.0	180.0	37	氯氮平	14.57	98.02	145.69
12	去甲氯米帕明	47.1	309.1	464.2	38	氟哌啶醇	33.31	228.41	344.84
13	米那普伦	15.27	103.12	153.84	39	喹硫平	8.67	60.6	91.91
14	去甲文拉法辛	46.35	321.8	491.22	40	利培酮	1589.05	10676.63	15666.49
15	米安色林	30.13	196.38	293.08	41	9-羟利培酮	0.6	4.06	6.06
16	米氮平	183.4	1236.34	1873.67	42	氯丙嗪	4818.827	30773.93	45858.79
17	文拉法辛	15.39	104.49	153.22	43	布南色林	29.8	193.24	282.61
18	去甲氟西汀	127.14	875.85	1344.36	44	奋乃静	0.54	3.49	5.16
19	舍曲林	9.22	59.81	90.45	45	氟奋乃静	1396.01	8343.692	12556.68
20	氟西汀	15.35	100.65	148.94	46	脱氢阿立哌唑	5241.838	33909.08	49609.69
21	艾司西酞普兰	87.13	560.27	865.31	47	阿立哌唑	2767.85	17700.73	25608.93
22	帕罗西汀	9	60	90	48	鲁拉西酮	9.19	61.21	90.78
23	曲唑酮	37.03	240.19	363.46	49	齐拉西酮	2.81	19.5	27.89
24	拉莫三嗪	19.272	132.804	199.536	50	丙戊酸	11833.84	77936.56	114541.1
25	坦度螺酮	136.1826	845.2423	1220.89	51	托吡酯	3744.312	24110.32	35436.56
26	10-羟基卡马西平	88.41	565.824	839.972					

#### 1.4 样品前处理

在线前处理设备使用全自动在线前处理进样联用仪 QG2000（南京艾迪迈科技有限公司），与岛津 LCMS 联用如图 1 所示。



图 1 在线前处理设备及与岛津 LCMS 设备联机示意图

试样（包含系列质控品和标准品溶液）前处理流程见图 2，使用商品化试剂盒配套的样品释放剂（即含内标的蛋白沉淀剂）及正压过滤小柱，整个前处理时间约 10 分钟，可同时处理 28 个样品。

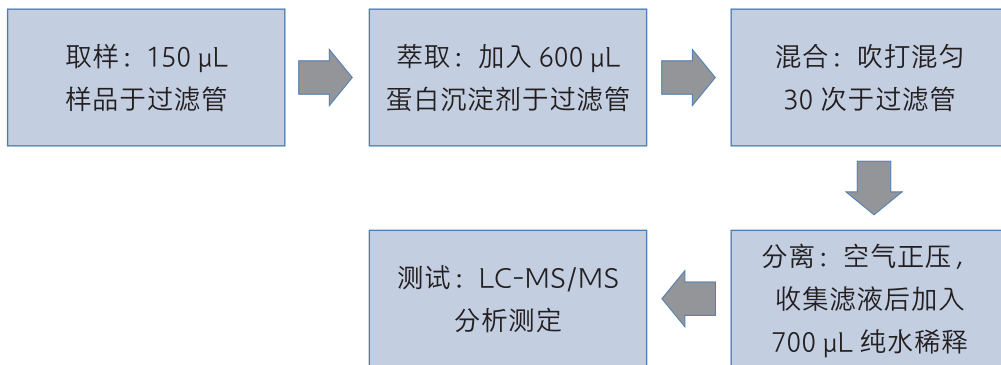


图 2 样品前处理流程图

## ■ 结果与讨论

### 2.1 标准品溶液的 MRM 色谱图

混合标准系列工作液级别 S1 进样检测，获得如下 51 种精神类药物标准品的定量离子色谱图。

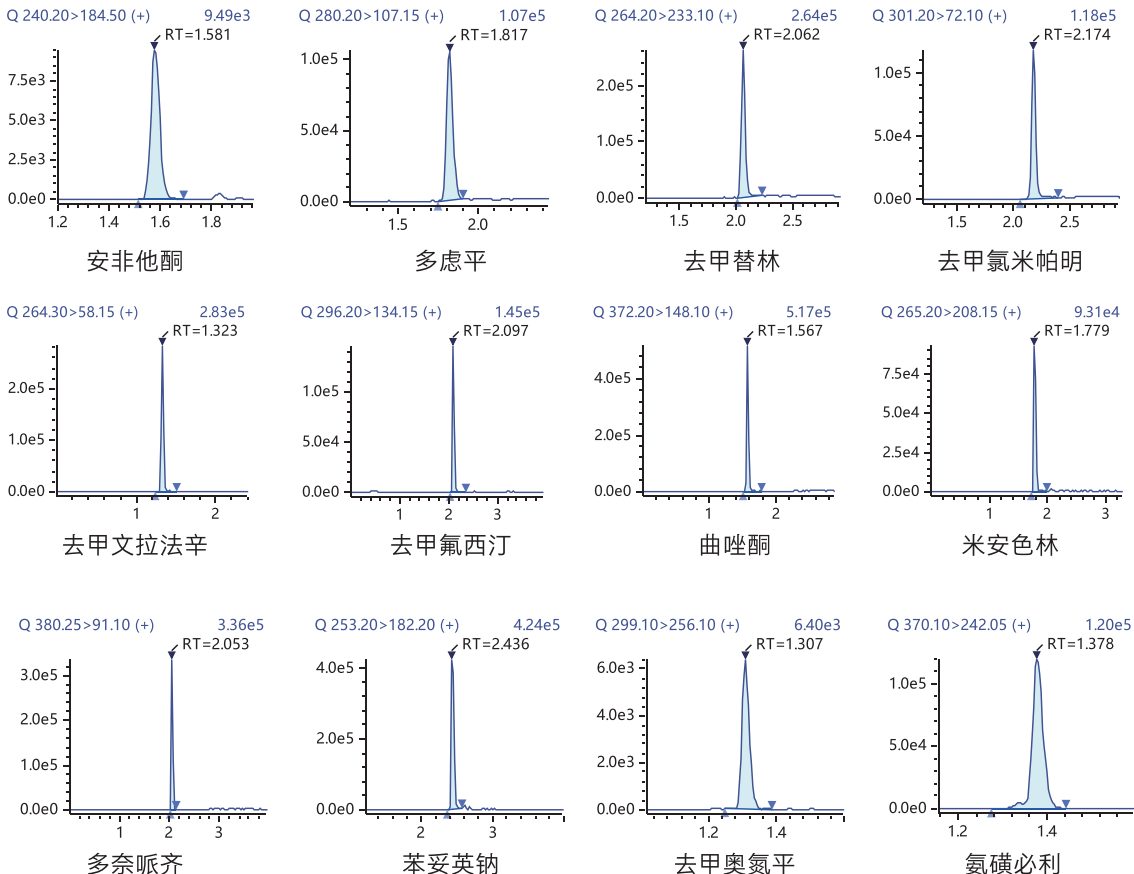


图 3 部分药物定量离子对色谱图

## 2.2 检出限与校准曲线

按照 1.2 项下分析条件，标准系列溶液按照浓度从低到高的顺序依次上机测定，以待测物的浓度和内标浓度比值为横坐标，以待测物峰面积与内标的峰面积的比值为纵坐标，绘制校准曲线，部分标准曲线如图 4 所示。51 种精神类药物在校准曲线浓度范围内线性关系良好，相关系数  $r$  均大于 0.995，各校准点准确度均在 85%-115% 之间。以 3 倍信噪比计算检出限，各化合物检出限及线性相关系数如表 8 所示。

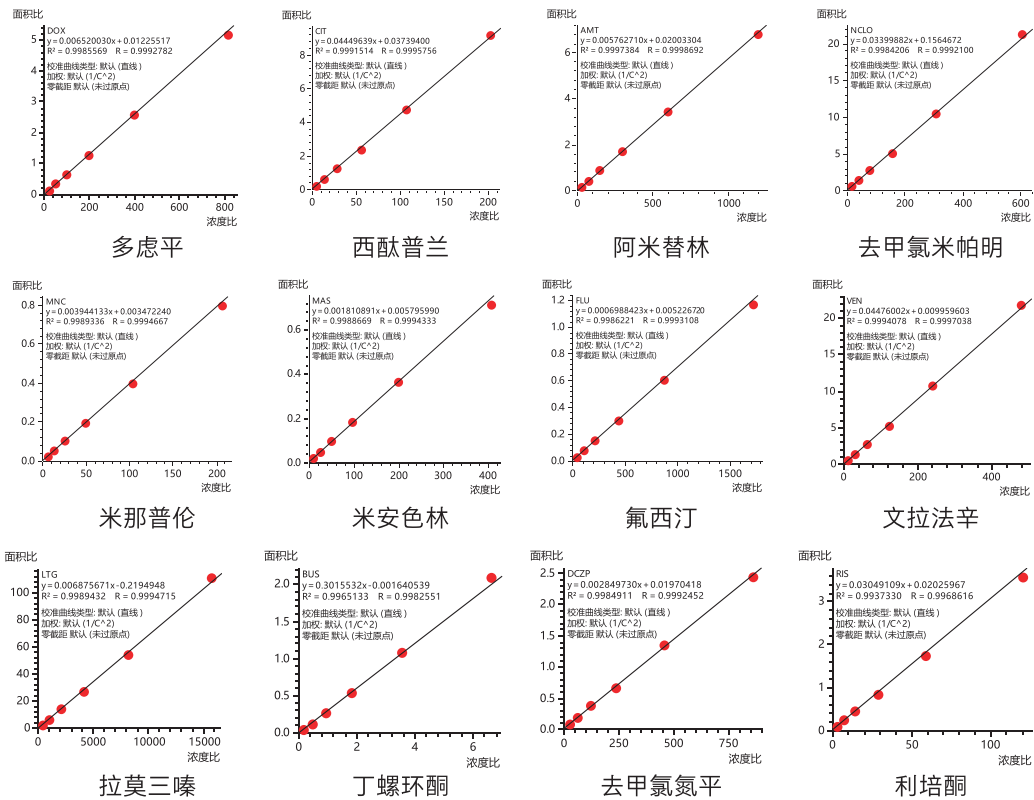


图 4 部分药物校准曲线

表 8 线性相关系数及检出限

ID	组分名称	相关系数 (r)	检出限 (ng/mL)	ID	组分名称	相关系数 (r)	检出限 (ng/mL)
1	安非他酮	0.995	0.08	27	多奈哌齐	0.997	0.06
2	羟安非他酮	0.997	0.28	28	丁螺环酮	0.997	0.00
3	多虑平	0.999	0.15	29	氯硝西洋	0.996	0.69
4	西酞普兰	0.999	0.04	30	胺碘酮	0.998	0.16
5	阿戈美拉汀	0.997	0.22	31	去甲奥氮平	0.998	0.17
6	去甲替林	0.999	0.37	32	奥氮平	0.998	0.12
7	阿米替林	0.999	0.32	33	舒必利	0.997	0.36
8	度洛西汀	0.999	0.28	34	氨磺必利	0.997	0.05
9	沃替西汀	0.998	0.04	35	去甲喹硫平	0.996	0.40

10	氯米帕明	0.998	1.14	36	去甲氯氮平	0.999	0.56
11	氟伏沙明	0.997	0.09	37	氯氮平	0.998	0.69
12	去甲氯米帕明	0.999	0.06	38	氟哌啶醇	0.997	0.31
13	米那普伦	0.999	0.02	39	喹硫平	0.999	0.50
14	去甲文拉法辛	0.999	0.02	40	利培酮	0.996	0.21
15	米安色林	0.999	0.03	41	9-羟利培酮	0.999	0.37
16	米氮平	0.997	0.37	42	氯丙嗪	0.999	0.30
17	文拉法辛	0.999	0.25	43	布南色林	0.998	0.19
18	去甲氟西汀	0.997	0.14	44	奋乃静	0.998	0.69
19	舍曲林	0.999	0.03	45	氟奋乃静	0.998	0.86
20	氟西汀	0.999	0.08	46	脱氢阿立哌唑	0.996	0.62
21	艾司西酞普兰	0.998	0.10	47	阿立哌唑	0.996	0.18
22	帕罗西汀	0.996	0.02	48	鲁拉西酮	0.996	0.34
23	曲唑酮	0.999	0.07	49	齐拉西酮	0.998	0.19
24	拉莫三嗪	0.996	1.20	50	丙戊酸	0.999	0.10
25	坦度螺酮	0.997	0.01	51	托吡酯	0.995	0.01
26	10-羟基卡马西平	0.995	4.35				

### 2.3 精密度测试

取级别 S1 标准品溶液，连续进样 3 次，保留时间的 RSD% 均小于 1%，大多数小于 0.3%；峰面积的 RSD% 均小于 9%，峰面积精密度分布情况见图 5。

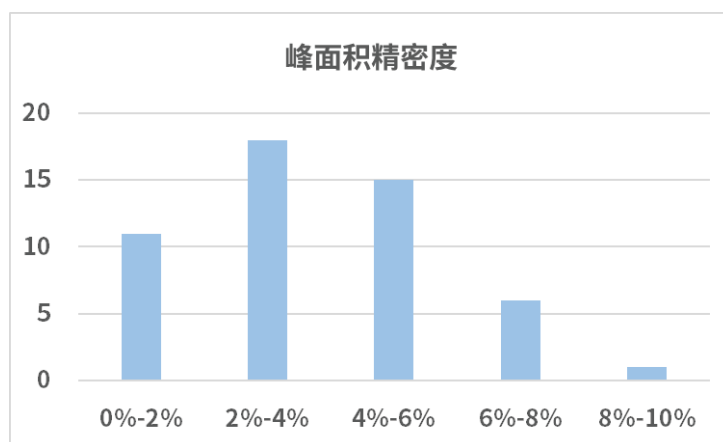


图 5 精密度结果

### 2.4 准确度与样品检测

使用商品化赋值质控品进行质控准确度测试 (n=3)，全部水平的准确度在 88.5%-112.1% 之间，RSD 在 0.24%-10.35% 之间。详细结果见表 9。

表 9 不同水平质控品回收率和 RSD 情况

ID	化合物	LQC		MQC		HQC	
		准确度 %	RSD%	准确度 %	RSD%	准确度 %	RSD%
1	安非他酮	104.6	4.50	112.1	1.13	108.6	4.98
2	羟安非他酮	103.4	2.84	98.7	1.83	100.0	4.87
3	多虑平	105.1	1.39	107.3	0.89	104.6	4.14
4	西酞普兰	101.1	2.37	105.8	0.76	101.8	5.22
5	阿戈美拉汀	102.9	3.87	99.0	1.05	105.2	6.70
6	去甲替林	105.8	3.08	110.8	0.95	108.5	4.41
7	阿米替林	103.3	2.96	109.3	0.66	108.0	3.37
8	度洛西汀	101.4	2.49	106.6	1.20	105.6	5.24
9	沃替西汀	99.6	4.32	109.5	1.64	107.5	3.76
10	氯米帕明	105.1	7.12	101.4	0.44	105.2	6.00
11	氟伏沙明	103.5	7.11	102.0	5.36	103.6	1.77
12	去甲氯米帕明	95.7	3.07	107.9	0.33	105.2	2.04
13	米那普伦	102.3	6.25	104.7	1.54	104.7	2.89
14	去甲文拉法辛	98.1	4.62	102.3	1.20	98.4	2.74
15	米安色林	103.1	6.82	107.3	2.84	107.7	1.18
16	米氮平	106.9	10.35	104.9	3.60	99.3	4.36
17	文拉法辛	101.0	4.41	101.6	3.07	96.9	0.69
18	去甲氟西汀	108.1	4.65	104.5	1.25	102.2	1.52
19	舍曲林	98.2	5.27	97.8	2.95	95.0	2.69
20	氟西汀	108.7	8.38	105.3	1.24	99.9	1.80
21	艾司西酞普兰	105.9	5.75	106.5	1.44	99.4	1.68
22	帕罗西汀	103.9	4.20	98.6	0.79	93.5	2.98
23	曲唑酮	100.0	6.74	103.2	1.43	103.1	3.32
24	拉莫三嗪	107.3	1.96	101.5	2.89	102.1	7.00
25	坦度螺酮	108.2	3.92	105.1	4.23	106.7	5.32
26	10- 羟基卡马西平	106.6	2.13	107.4	1.25	106.0	2.60
27	多奈哌齐	105.0	1.57	107.0	1.78	105.8	5.70
28	丁螺环酮	107.1	7.45	102.8	3.93	101.9	6.75
29	氯硝西洋	105.7	6.59	104.4	7.25	102.1	1.28
30	胺碘酮	103.6	8.25	110.1	1.38	109.2	3.12
31	去甲奥氮平	97.6	7.70	97.7	3.49	96.1	3.74
32	奥氮平	97.9	6.38	100.4	8.44	88.5	1.57

33	舒必利	100.2	2.28	103.7	3.02	101.1	1.15
34	氨磺必利	102.0	2.76	107.0	0.76	105.8	1.01
35	去甲喹硫平	108.5	1.55	91.9	2.67	98.9	5.09
36	去甲氯氮平	102.3	1.25	104.8	2.33	104.0	1.15
37	氯氮平	98.2	7.53	106.5	1.29	108.0	2.50
38	氟哌啶醇	95.3	2.66	102.9	1.09	103.5	5.90
39	喹硫平	100.4	3.54	111.7	0.60	109.5	0.43
40	利培酮	90.4	1.66	90.0	4.66	88.9	4.19
41	9-羟利培酮	94.6	3.53	100.1	1.57	104.3	0.93
42	氯丙嗪	95.3	4.45	99.1	3.56	90.8	2.63
43	布南色林	96.3	0.57	111.3	0.61	104.5	9.93
44	奋乃静	90.2	5.18	97.4	2.90	93.0	0.97
45	氟奋乃静	95.3	1.68	95.8	4.04	94.5	5.51
46	脱氢阿立哌唑	102.3	6.98	109.8	1.80	89.7	3.16
47	阿立哌唑	103.6	3.79	110.7	0.50	103.6	2.83
48	鲁拉西酮	103.3	3.15	104.0	1.39	98.7	1.15
49	齐拉西酮	112.1	10.29	103.5	4.86	95.3	4.82
50	丙戊酸	98.3	2.37	105.5	0.38	104.4	4.72
51	托吡酯	107.8	0.91	106.5	0.24	104.8	4.38

## ■ 结论

本文利用 LCMS-8050CL 超高效液相色谱三重四极杆质谱系统，建立了血浆中 51 种精神类药物的筛查方法。样品经在线蛋白沉淀前处理设备处理，结合高效快速的检测方法，易于实现血浆中精神类药物的自动化和高通量筛查。方法学评价结果显示该方案分析速度快、重现性高，可以满足临床自动化分析需求。

岛津应用云

