

# LCMS-8040CL 测定人血清中 33 种抗抑郁药含量

## LCMSMS-425

**摘要：** 本文使用岛津临床用液相色谱三重四极杆质谱仪 LCMS-8040 CL 及抗抑郁药检测试剂盒（液相色谱 - 串联质谱法），建立了人血清中 33 种抗抑郁药同时测定的方法。使用试剂盒的内标、标准品及质控品进行了方法的线性、准确度及精密度的考察。结果显示该方法线性良好，标准曲线相关系数均大于 0.998，准确度及精密度均满足试剂盒要求。该方法可满足治疗药物监测临床需求，供相关人员参考。

**关键词：** LCMS-8040 CL 抗抑郁药 血清 治疗药物监测

治疗药物监测（TDM）是以药代动力学与药效动力学理论为指导，借助现代先进分析技术，通过对患者血液或者其他体液总药物浓度的检测，实验给药方案个体化，调高药物疗效，避免或者减少药物毒副作用，达到最佳治疗效果；同时也可以为药物过量中毒的诊断和处理提供有价值的实验室依据，将临床用药从传统的经验模式提高到比较科学的水平。

抗抑郁药（antidepressive drugs）是指一组主要用来治疗以情绪抑郁为突出症状的精神疾病的精神药物。对抗抑郁药的 TDM 可以有助于了解患者的服药依

从性，有助于用药剂量个体化，提高临床疗效，防止药物过量中毒和诊断药物急性过量中毒，有助于了解药物的相互作用，确定合并用药原则，有助于精神药物临床试验和遗传药理学研究。

本文使用岛津临床用液相色谱三重四极杆质谱仪 LCMS-8040 CL 及抗抑郁药 TDM 检测试剂盒（高效液相色谱 - 串联质谱法），建立了人血清中 33 种抗抑郁药含量测定方法，该方法前处理简便，分析速度快，灵敏度高，专属性强，供相关人员参考。

## ■ 实验部分

### 1.1 仪器

本实验使用岛津临床用超高效液相色谱与三重四极杆质谱仪联用系统 LCMS-8040 CL。具体配置为 LC-20ADXR CL×2（输液泵），DGU-20A3R CL（在线脱气机），SIL-20ACXR CL（自动进样器），CTO-20ACXR CL（柱温箱），CBM-20A CL 系统控制器，LCMS-8040 CL 三重四极杆质谱仪，LabSolutions Ver. 5.91 色谱工作站。

### 1.2 分析条件

液相色谱条件：

色 谱 柱       ： Shim-pack GIST C18 (2.1 mm I.D. × 50 mm L., 2 μm)  
流 动 相       ： 流动相 A-0.1% 甲酸水溶液 流动相 B- 甲醇：乙腈 =1:1, v/v  
流 速         ： 0.5 mL/min  
柱 温         ： 40°C  
进 样 量       ： 2 μL  
洗 脱 方 式   ： 梯度洗脱，B 相初始浓度为 5%，时间程序见表 1。

表 1. 梯度洗脱时间程序

Time(min)	Module	Command	Value
4.00	Pumps	Pump B Conc.	80
4.50	Pumps	Pump B Conc.	95
4.51	Pumps	Pump B Conc.	5
6.00	Controller	Stop	

## 质谱条件:

分析仪器	: LCMS-8040 CL	加热模块温度	: 400°C
离子源	: ESI (+)	干燥气流速	: 15.0 L/min
雾化气流速	: 3.0 L/min	扫描模式	: 多反应监测 (MRM)
加热气流速	: 250°C	MRM 参数	: 见表 2

表 2. MRM 参数

名称	英文名称	前体离子	产物离子	Q1Pre Bias (V)	CE(V)	Q3Pre Bias (V)
度洛西汀	atomoxetine	256.1*	44.1	-13	-12	-17
		256.1	117.0	-19	-45	-21
安非他酮	burpropion	240.1*	184.0	-12	-12	-18
		240.1	131.0	-12	-25	-13
西酞普兰	citalopram	325.1*	109.0	-13	-26	-19
		325.1	262.0	-10	-20	-26
去甲基精氨酸	desmethyImianserine	251.1*	208.1	-11	-19	-21
		251.1	118.0	-12	-26	-20
多苏列平	dosulepin	296.1*	223.1	-11	-23	-23
		296.1	202.1	-11	-55	-20
氟西汀	fluoxetine	310.1*	44.1	-12	-13	-16
		310.1	148.1	-11	-8	-14
苯哌啶醋酸甲酯	methylphenidate	234.1*	84.0	-10	-21	-15
		234.1	56.1	-10	-50	-21
米噻林	mianserine	265.1*	58.1	-10	-25	-23
		265.1	208.1	-10	-21	-21
米尔纳西普兰	minacipran	247.1*	230.1	-11	-11	-15
		247.1	100.1	-10	-19	-10
米氮平	mirtazapine	266.1*	195.1	-10	-25	-20
		266.1	72.1	-12	-21	-28
奥匹哌醇	opipramol	364.3*	171.1	-16	-22	-17
		364.3	143.1	-15	-30	-25
瑞波西汀	reboxetine	314.2*	176.1	-12	-13	-17
		314.2	91.0	-12	-31	-17

舍曲林	sertraline	306.1*	274.9	-12	-13	-29
		306.1	158.9	-12	-26	-15
噻奈普汀	tianeptine	437.1*	292.0	-10	-16	-30
		437.1	228.1	-10	-38	-23
曲马多	tramadol	264.1*	58.1	-11	-16	-22
		264.1	42.0	-11	-17	-23
曲唑酮	trazodone	372.1*	176.1	-14	-25	-17
		372.1	78.1	-14	-55	-30
文拉法辛	venlafaxine	278.1*	58.1	-12	-22	-22
		278.1	260.1	-12	-12	-26
沃替西汀	vortioxetine	299.1*	150.0	-12	-24	-15
		299.1	109.0	-12	-40	-19
去甲基西他仑	desmethylcitalopram	311.2*	109.0	-12	-26	-19
		311.2	262.1	-12	-17	-28
去甲基氟西汀	desmethylfluoxetine	296.1*	134.1	-12	-7	-13
		296.1	30.1	-11	-22	-11
O- 去甲文拉法辛	o-desmethylvenlafaxine	264.1*	58.1	-12	-20	-22
		264.1	246.2	-11	-12	-16
丁氨苯丙酮	bupropion	240.1*	131.1	-10	-23	-21
		240.1	141.1	-13	-23	-28
度洛西汀	duloxetine	298.3*	44.0	-11	-15	-16
		298.3	154.1	-11	-7	-10
氟伏沙明	fluvoxamine	319.2*	71.1	-13	-16	-28
		319.2	258.1	-12	-11	-12
羟基安非他酮	hydroxybupropion	256.1*	238.1	-10	-12	-24
		256.1	139.0	-10	-26	-24
吗氯贝胺	moclobemide	269.1*	182.0	-10	-18	-18
		269.1	139.0	-10	-32	-24
奈法佐酮	nefazodone	470.2*	274.1	-11	-28	-29
		470.2	246.1	-11	-35	-25
帕罗西汀	paroxetine	330.2*	192.1	-14	-22	-19
		330.2	70.0	-13	-30	-12
利他尼酸	ritalinic acid	220.1*	84.1	-10	-21	-15
		220.1	56.0	-10	-47	-21
反苯环丙胺	tranylcypromine	134.1*	117.1	-11	-13	-21
		134.1	115.1	-10	-23	-11

去甲基米氮平	desmethylmirtazapine	252.1*	195.1	-11	-23	-20		
		252.1	209.0	-10	-22	-21		
O- 去甲曲马多	o-desmethyltramadol	250.1*	58.1	-12	-16	-22		
		250.1	232.1	-12	-10	-24		
氯美噻唑	clomethiazole	162.1*	126.1	-12	-18	-20		
		162.1	71.1	-11	-44	-26		
d3- 米噻林	d3-mianserine	268.2	61.2	-10	-25	-23		
d3- 去甲基西他	d3-desmethylcitalopram	314.2	109.0	-12	-26	-19		
d3- 多苏列平	d3-dosulepin	299.2	203.1	-11	-55	-20		
d3- 氟伏沙明	d3-fluvoxamine	322.2	74.1	-13	-16	-28		
d5- 去甲基氟西	d5-desmethylfluoxetine	301.1	139.1	-12	-7	-13		
		d5- 氟西汀	d5-fluoxetine	315.1	153.1	-11	-8	-14
d6- 西酞普兰	d6-citalopram	331.2	109.1	-13	-26	-19		
d6- 羟基安非他	d6-hydroxybupropion	262.1	139.0	-10	-26	-24		
d6-O- 去甲曲马	d6-o-desmethyltramadol	256.2	64.0	-12	-16	-22		
d7- 度洛西汀	d7-duloxetine	305.3	154.1	-11	-7	-10		
d9- 丁氨苯丙酮	d9-bupropion	249.1	185.1	-12	-12	-18		
d9- 苯哌啶醋酸	d9-methylphenidate	243.2	93.0	-10	-21	-15		
d10- 米尔纳西普	d10-minacipran	257.2	110.1	-10	-19	-10		
		d3- 米氮平	d3-mirtazapine	269.2	195.1	-10	-25	-20
d8- 吗氯贝胺	d8-moclobemide	277.1	182.0	-10	-18	-18		
d6- 奈法佐酮	d6-nefazodone	476.2	280.1	-11	-28	-29		
d4- 奥匹哌醇	d4-opipramol	368.3	175.2	-16	-22	-17		
d4- 帕罗西汀	d4-paroxetine	334.2	74.1	-13	-30	-12		
d5- 瑞波西汀	d5-reboxetine	319.2	176.1	-12	-13	-17		
		d3- 舍曲林	d3-sertraline	309.1	159.0	-12	-26	-15
		d6- 曲马多	d6-tramadol	270.1	64.0	-11	-16	-22
d5- 反苯环丙胺	d5-tranlycypromine	139.1	122.1	-11	-13	-21		
		d6- 文拉法辛	d6-venlafaxine	284.2	58.0	-12	-22	-22
		d8- 沃替西汀	d8-vortioxetine	307.1	153.0	-12	-24	-15

注：\* 为定量离子对

### 1.3 标准品、质控品及样品制备

#### 标准品、质控品及样本前处理步骤：

取标准品、质控品及样本 50  $\mu$ L，加入含内标的乙腈溶液 100  $\mu$ L，涡旋混匀 10 s，13000 rpm 离心 5 min，取上清液分析，进样体积 2  $\mu$ L。

## ■ 结果讨论

### 2.1 MRM 色谱图

33 种抗抑郁药在 LCMS-8040 CL 测定谱图见图 1。除此之外，还在 LCMS-8050 CL 上测定了该抗抑郁药试剂盒，实验结果显示，LCMS-8050 CL 完全满足该抗抑郁药试剂盒测定需求，谱图见图 2。

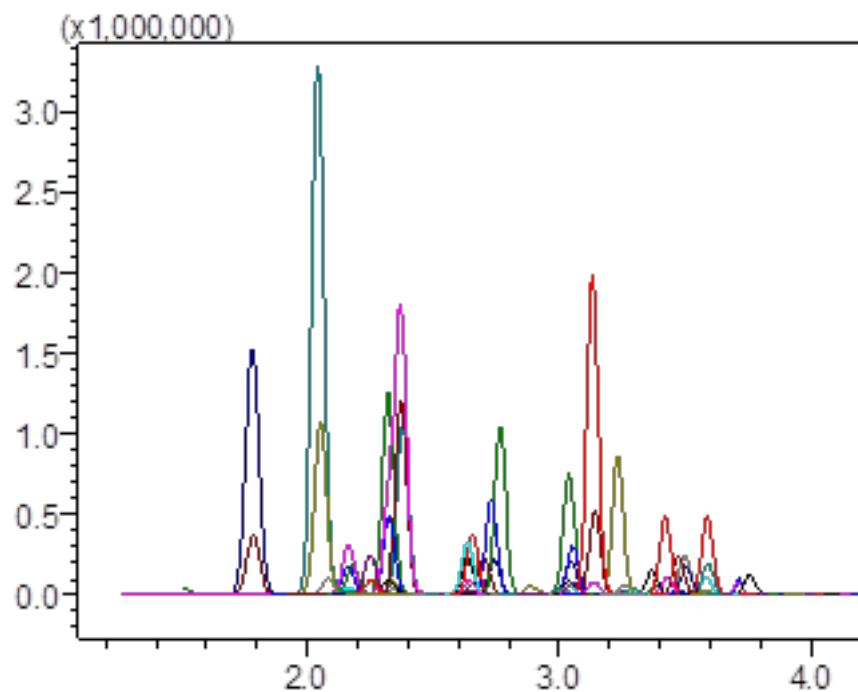


图 1. 标准曲线最低浓度点色谱图 (LCMS-8040 CL)

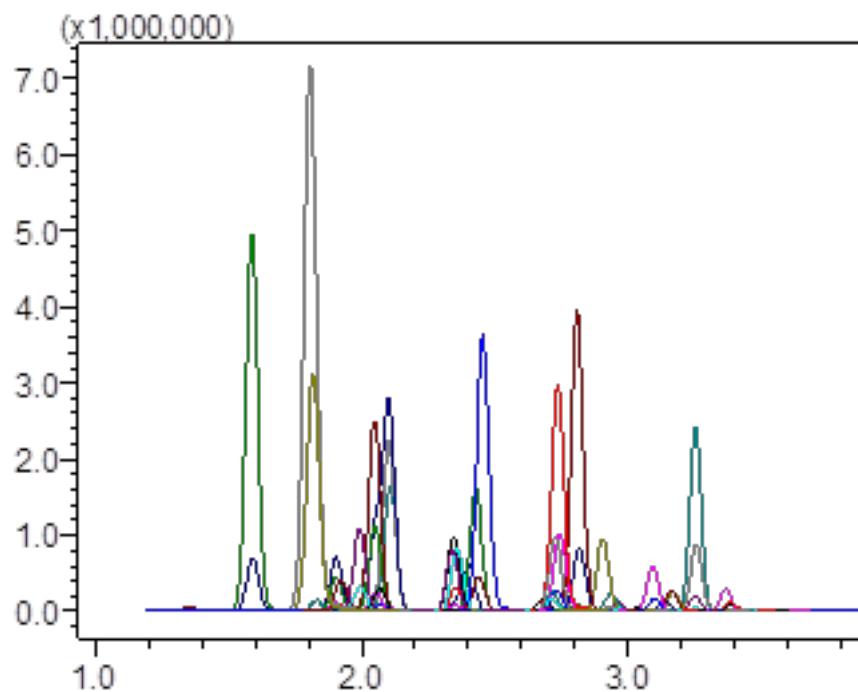


图 2. 标准曲线最低浓度点色谱图 (LCMS-8050 CL)

## 2.2 线性关系

采用内标法建立标准曲线结果如表 3 所示。结果显示, 33 种抗抑郁药在线性浓度范围内线性相关性良好, 相关系数均在 0.998 以上。

表 3. 标准曲线结果

编号	目标物	线性方程	线性范围 (μg/L)	相关系数	准确度 (%)
1	atomoxetine	$Y = (0.130419)X + (-0.169831)$	151~2190	0.9992	97.0~103.6
2	burpropion	$Y = (0.133330)X + (-0.121124)$	11.6~157	0.9995	97.2~102.4
3	citalopram	$Y = (0.0111442)X + (0.0193743)$	16.5~259	0.9999	99.2~100.7
4	desmethylmianserine	$Y = (0.0386804)X + (0.112099)$	11.8~167	0.9997	98.3~102.0
5	dosulepin	$Y = (0.118346)X + (0.360983)$	16.8~244	0.9990	96.5~104.1
6	fluoxetine	$Y = (0.0150186)X + (0.0432966)$	37.8~595	0.9992	96.5~103.6
7	methylphenidate	$Y = (0.106911)X + (-0.00815363)$	3.8~51.8	0.9983	95.5~105.2
8	mianserine	$Y = (0.181835)X + (0.447593)$	10.3~168	0.9990	96.4~104.2
9	minacipran	$Y = (0.0443949)X + (0.0662107)$	29.2~435	0.9999	99.5~100.6
10	mirtazapine	$Y = (0.0218189)X + (0.0457048)$	12~184	0.9999	99.7~100.4
11	opipramol	$Y = (0.00456050)X + (0.0118464)$	41.5~611	0.9998	98.3~101.5
12	reboxetine	$Y = (0.00346087)X + (0.0234407)$	48~753	0.9998	98.2~102.0
13	sertraline	$Y = (0.0193461)X + (0.0328751)$	4.62~310	0.9999	99.2~100.8
14	tianeptine	$Y = (0.134392)X + (0.145980)$	10.2~163	0.9989	96.3~104.3
15	tramadol	$Y = (0.143651)X + (-0.164774)$	84.5~1138	0.9999	99.1~100.8
16	trazodone	$Y = (0.00165185)X + (0.306447)$	161~2752	0.9992	96.7~103.7
17	venlafaxine	$Y = (0.0115673)X + (0.0370036)$	22.9~369	0.9986	95.7~104.9
18	vortioxetine	$Y = (0.0555685)X + (0.0996711)$	8.96~119	0.9999	99.6~100.3
19	desmethylcitalopram	$Y = (0.0210537)X + (-0.00268393)$	18.5~279	0.9996	97.5~102.2
20	desmethylfluoxetine	$Y = (0.001827)X + (-0.003604)$	42.7~656	0.9995	97.6~102.8
21	o-desmethylvenlafaxine	$Y = (0.331990)X + (1.56447)$	37.4~554	0.9999	99.8~100.2
22	bupropion	$Y = (0.007125)X + (-0.001221)$	11.6~157	0.9998	98.3~102.0
23	duloxetine	$Y = (0.0122093)X + (0.0245432)$	18.5~284	0.9989	95.6~103.7
24	fluvoxamine	$Y = (0.00561247)X + (0.0171615)$	34.9~558	0.9999	99.0~101.1
25	hydroxybupropion	$Y = (0.00544078)X + (-0.0180281)$	145~2045	0.9997	97.9~101.8
26	moclobemide	$Y = (0.00113871)X + (0.0166575)$	156~2250	0.9992	96.3~103.3
27	nefazodone	$Y = (0.00854375)X + (0.0255385)$	34.9~491	0.9996	97.4~102.2
28	paroxetine	$Y = (0.0115006)X + (-0.0327993)$	19~299	0.9998	98.5~101.7
29	ritalinic acid	$Y = (0.0878429)X + (-0.152970)$	24.6~372	0.9991	96.7~103.9
30	tranylcypromine	$Y = (0.0199977)X + (0.0248803)$	7.2~108	0.9995	97.2~102.4
31	desmethylmirtazapine	$Y = (0.0294118)X + (0.140024)$	13.2~197	0.9990	96.6~104.0
32	o-desmethyltramadol	$Y = (0.00324191)X + (-0.0114314)$	83.8~1186	0.9992	96.4~103.1
33	clomethiazole	$Y = (0.00514272)X + (-0.223614)$	146~6773	0.9995	97.0~103.2

### 2.3 质控样本准确度考察

按试剂盒的前处理方法和 1.2 中的分析条件对试剂盒中的高低质控品进行分析, 质控品的准确度结果如表 4 所示, 结果显示质控品测定结果与理论值接近, 完全符合试剂盒质控品准确度 80%~120% 的要求。低浓度质控测定结果准确度在 85.8%~110.7% 之间, 高浓度质控品测定结果准确度在 86.0%~106.3% 之间。

表 4. 低质控准确度及精密考察结果

编号	目标物	LQC 理论值 (µg/L)	LQC 回收率 (%)	HQC 理论值 (µg)	HQC 回收率 (%)
1	atomoxetine	407.0	100.2	952	92.7
2	burpropion	35.3	94.0	78.7	94.6
3	citalopram	49	97.3	116	104.9
4	desmethylmianserine	30	91.7	67.6	91.6
5	dosulepin	44.6	96.2	102	92.3
6	fluoxetine	105	102.3	249	99.1
7	methylphenidate	11.1	103.0	25.3	103.8
8	mianserine	29.3	93.9	69.3	91.0
9	minacipran	77.4	100.1	180	101.4
10	mirtazapine	33.9	96.5	79	96.4
11	opipramol	108	100.3	257	100.6
12	reboxetine	134	102.0	318	92.3
13	sertraline	28.9	94.8	145	97.5
14	tianeptine	31.7	97.7	73.4	88.8
15	tramadol	231	86.2	501	88.6
16	trazodone	548	109.5	1224	103.8
17	venlafaxine	60.9	96.4	145	92.7
18	vortioxetine	22.4	89.9	51.1	98.6
19	desmethylcitalopram	24.7	102.0	58.9	99.0
20	desmethylfluoxetine	118	104.5	275	99.4
21	o-desmethylvenlafaxine	104	89.7	239	87.8
22	bupropion	35.3	95.9	78.7	99.7
23	duloxetine	50.3	90.3	115	99.1
24	fluvoxamine	101	100.6	244	106.3
25	hydroxybupropion	398	98.7	903	96.2
26	moclobemide	474	88.8	1089	88.2
27	nefazodone	103	100.1	232	102.3
28	paroxetine	50.6	110.7	121	87.8
29	ritalinic acid	63.2	92.7	151	86.2
30	tranylcypromine	19.6	85.8	46.9	86.0
31	desmethylmirtazapine	34.9	107.0	80.6	101.7
32	o-desmethyltramadol	227	86.4	518	93.0
33	clomethiazole	518	97.0	2828	102.9

## 2.4 精密度考察

按试剂盒的前处理方法和 1.2 中的分析条件对试剂盒中的标准曲线低浓度点连续分析 6 次，以考察仪器精密度，精密度结果见表 5，33 种抗抑郁药连续 6 次分析，精密度 RSD 在 0.9%~2.9% 之间，结果表明仪器稳定性良好。

表 5. 精密度实验数据

目标物	峰面积 RSD/%	目标物	峰面积 RSD/%
atomoxetine	0.9	vortioxetine	1.5
burpropion	2.5	desmethylcitalopram	2.2
citalopram	1.7	desmethylfluoxetine	2.6
desmethylnianserine	2.3	o-desmethylvenlafaxine	1.9
dosulepin	2.3	bupropion	2.9
fluoxetine	1.8	duloxetine	2.3
methylphenidate	1.7	fluvoxamine	1.7
mianserine	1.7	hydroxybupropion	1.2
minacipran	2.1	moclobemide	1.5
mirtazapine	2.6	nefazodone	1.8
opipramol	2.5	paroxetine	2
reboxetine	2.2	ritalinic acid	1.4
sertraline	2.2	tranylcypromine	2.4
tianeptine	1.3	desmethylmirtazapine	1.8
tramadol	1.7	o-desmethyltramadol	2.4
trazodone	1.6	clomethiazole	1.3
venlafaxine	1.1		

## ■ 结论

本文使用岛津临床用液相色谱三重四极杆质谱仪 LCMS-8040 CL 及抗抑郁药检测试剂盒（液相色谱 - 串联质谱法），建立了人血清中 33 种抗抑郁药同时测定的方法。使用试剂盒的内标、标准品及质控品进行了方法的线性、准确度及精密度的考察。结果显示该方法线性良好，标准曲线相关系数均大于 0.998，准确度及精密度均满足试剂盒要求。该方法可满足治疗药物监测临床需求，供相关人员参考。

岛津应用云

