

UPLC-MS/MS法同时测定人血浆中卡马西平、文拉法辛、罗格列酮和硝苯地平的浓度^Δ

王伟*,丁仁奎,李清艳#,祁妍敏(中国民用航空局民用航空医学中心/民航总医院航空医学研究所,北京100123)

中图分类号 R969.1;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)02-0194-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.02.13

摘要 目的:建立同时测定人血浆中卡马西平、文拉法辛、罗格列酮和硝苯地平浓度的方法。方法:血浆样品经甲醇(含0.1%甲酸)沉淀蛋白后,以盐酸吡格列酮为内标,采用超高效液相色谱-串联质谱法测定。色谱柱为Waters ACQUITY UPLC HSS C₁₈,流动相为含0.01%甲酸的水溶液-含0.01%甲酸的甲醇溶液(梯度洗脱),流速为0.3 mL/min,柱温为50℃,进样量为5 μL;采用电喷雾离子源,以多反应监测模式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为m/z 237.00→194.05(卡马西平)、m/z 278.20→58.10(文拉法辛)、m/z 358.08→135.04(罗格列酮)、m/z 347.15→315.17(硝苯地平)、m/z 357.09→134.06(内标)。结果:卡马西平、盐酸文拉法辛、盐酸罗格列酮、硝苯地平血药浓度的线性范围分别为2.00~2 000.00、2.12~2 120.00、2.00~2 000.00、2.04~1 020.00 ng/mL(*r*分别为0.995 9、0.990 5、0.991 5、0.991 0,*n*=5),最低检测限分别为0.200、0.106、0.100、1.020 ng/mL;日内、日间RSD均小于15%,相对误差的绝对值小于15%;提取回收率为65.66%~96.36%(RSD<15%,*n*=5),基质效应为80.99%~114.33%。采用该法测得2例癫痫患者体内卡马西平的血药浓度分别为(1 500.41±169.11)、(1 159.01±59.24)ng/mL(RSD分别为11.27%、5.60%,*n*=3),2例高血压患者体内硝苯地平的药浓度分别为(14.68±1.92)、(21.18±3.59)ng/mL(RSD分别为16.98%、13.10%,*n*=3)。结论:该方法操作简便,专属性强,灵敏度、准确度高,可用于上述药物的血药浓度监测及药动力学研究。

关键词 卡马西平;文拉法辛;罗格列酮;硝苯地平;血药浓度;超高效液相色谱-串联质谱法

Simultaneous Determination of Carbamazepine, Venlafaxine, Rosiglitazone and Nifedipine in Human Plasma by UPLC-MS/MS

WANG Wei, DING Renku, LI Qingyan, QI Yanmin (Civil Aviation Medical Center/Institute of Aviation Medicine, Civil Aviation General Hospital, Civil Aviation Administration of China, Beijing 100123, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To develop a method for simultaneous determination of carbamazepine, venlafaxine, rosiglitazone and nifedipine in human plasma. METHODS: UPLC-MS/MS method was adopted to determine plasma sample after precipitated with methanol (containing 0.1% formic acid) using pioglitazone hydrochloride as internal standard. The determination was performed on Waters ACQUITY UPLC HSS C₁₈ column with mobile phase consisted of aqueous solution containing 0.01% formic acid-methanol containing 0.01% formic acid (gradient elution) at the flow rate of 0.3 mL/min. The column temperature was 50℃, and sample size was 5 μL. ESI was used for positive ion scanning by multi reaction monitoring mode. The ion pairs for quantitative analysis were m/z 237.00 to 194.05 (carbamazepine), m/z 278.20 to 58.10 (venlafaxine), m/z 358.08 to 135.04 (rosiglitazone), m/z 347.15 to 315.17 (nifedipine), m/z 357.09 to 134.06 (internal standard). RESULTS: The liner ranges of carbamazepine, venlafaxine hydrochloride, rosiglitazone hydrochloride and nifedipine were 2.00-2 000.00 (*r*=0.995 9, *n*=5), 2.12-2 120.00 (*r*=0.990 5, *n*=5), 2.00-2 000.00 (*r*=0.991 5, *n*=5) and 2.04-1 020.00 (*r*=0.991 0, *n*=5) ng/mL; the minimum detection limits were 0.200, 0.106, 0.100, 1.020 ng/mL, respectively. RSDs of inter-day and intra-day were less than 15%. The absolute values of RE were less than 15%. The extraction recoveries were 65.66%-96.36% (RSD%<15%, *n*=5), and matrix effects ranged 80.99%-114.33%. The plasma concentrations of carbamazepine in 2 epileptic patients were (1 500.41±169.11), (1 159.01±59.24) ng/mL (RSD were 11.27%, 5.60%, *n*=3). The plasma concentrations of nifedipine in 2 hypertensive patients were (14.68±1.92), (21.18±3.59) ng/mL (RSD were 16.98%, 13.10%, *n*=3).

^Δ 基金项目:中国民用航空总局科技项目(No.MHRD201042);中国民用航空局民航安全能力建设资金项目(No.DFS20160604)

* 助理研究员,硕士。研究方向:毒物、药物分析。电话:010-85762244。E-mail:wangwei@camc-caac.cn

通信作者:研究员,博士。研究方向:毒物、药物分析。电话:010-85762630。E-mail:liqingyan@camc-caac.cn

CONCLUSIONS: The method is simple, specific, sensitive, accurate and suitable for the monitoring of plasma concentration and pharmacodynamic study of above drugs.

KEYWORDS Carbamazepine; Venlafaxine; Rosiglitazone; Nifedipine; Plasma concentration; UPLC-MS/MS

卡马西平是治疗简单部分性和复杂部分性癫痫的首选药物,但其安全范围小、有效剂量个体差异大,易引起不良反应(多与其环氧化物有关),如骨髓抑制、剥脱性皮炎等^[1]。文拉法辛是新一代的抗抑郁首选药,对各种类型抑郁症(包括伴有焦虑的抑郁症)及广泛性焦虑症均具有显著疗效,其不良反应包括胃肠道反应、癔病发作、出血等^[2]。罗格列酮属于噻唑烷二酮类抗糖尿病药,被广泛用于高血糖、高血压等疾病的治疗,但易引起心血管危险事件、贫血、低血糖等不良反应^[3]。硝苯地平属于二氢吡啶类钙离子拮抗药,在临床上主要用于治疗高血压、心绞痛和心律失常等,不良反应包括头痛、头晕、体位性低血压、心动过速等^[4]。上述4种药物均为临床的首选或常用药物,由于患者的个体差异或者长期用药等因素可能导致不良反应的发生,而个别不良反应(如癔病发作、低血糖、低血压、头晕、头痛等)容易影响驾驶者(地面和航空)的操作能力,存在引发重大安全事故的隐患^[2-4]。目前有不少研究发现,一些中药制剂和保健品普遍存在违规添加抗癫痫药、抗糖尿病药、抗高血压药、抗抑郁药等现象,检出的药物包括卡马西平、罗格列酮、硝苯地平等^[5-7]。因此,为了建立快速、灵敏、准确测定人血浆中上述各类药物浓度的方法,本研究在已有文献的基础上,首次建立了同时测定人血浆中卡马西平、文拉法辛、罗格列酮和硝苯地平浓度的超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS/MS),可用于临床患者血药浓度监测及药动力学研究,也可为药物相关驾驶安全事故的调查提供技术支持。

1 材料

1.1 仪器

Acquity™ UPLC型超高效液相色谱仪(配有二元梯度洗脱泵、自动进样器和在线脱气机)、Acquity™ TQ-MS型质谱仪(配有三重四极杆质量分析器)和Masslynx 4.1分析软件(美国Waters公司);BT25S型十万分之一电子天平(德国赛多利斯公司);SIGMA 3-18K型台式高速冷冻离心机(德国希格玛公司);Milli-Q Advantage A10型纯水仪(美国密理博公司);VORTEX-5型旋涡混合器(江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.2 药品与试剂

卡马西平对照品溶液(美国Sigma-Aldrich公司,批号:FN03241402,浓度:1 mg/mL);盐酸文拉法辛对照品(批号:100543-200401,纯度:99.9%)、盐酸罗格列酮对照品(批号:100673-200401,纯度:91.3%)、硝苯地平对照品(批号:100338-201404,纯度:99.9%)和盐酸吡格列酮对照品(内标,批号:100634-201202,纯度:100%)均由中国食品药品检定研究院提供;甲醇、甲酸为色谱纯,水为去离子水。

1.3 空白血浆

招募6例健康志愿者,于晨起空腹抽取其静脉血,置于含肝素钠抗凝剂的离心管中,以2 292×g离心5 min,取上清液置于-20℃冰箱中冷冻保存,备用。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Waters ACQUITY UPLC HSS C₁₈(150 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相:含0.01%甲酸的水溶液(A)-含0.01%甲酸的甲醇溶液(B),梯度洗脱(0~2 min, 85%A→30%A; 2~6 min, 30%A→5%A; 6~7 min, 5%A; 7~7.1 min, 5%A→85%A; 7.1~10 min, 85%A);流速:0.3 mL/min;柱温:50℃;进样量:5 μL。

2.1.2 质谱条件 电喷雾离子源;离子源温度:120℃;去溶剂化温度:350℃;液氮气体流速:650 L/h;毛细管电压:3.0 kV;采用多反应监测(MRM)模式扫描,正离子方式检测。4个待测物和内标的质谱参数见表1。

表1 4个待测物和内标的质谱参数

Tab 1 MS parameters of 4 analytes and internal standard

待测物/内标	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	锥孔电压, V	碰撞能, eV
卡马西平	237.00	194.05*	40	20
文拉法辛	278.20	58.10*	25	20
		121.20	25	18
罗格列酮	358.08	135.04*	48	27
		119.06	48	58
硝苯地平	347.15	315.17*	26	8
		246.10	26	10
内标	357.09	134.06*	54	28
		119.05	54	50

注:“*”为定量离子

Note: “*” means quantitative ion

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备液及混合标准工作液 精密称取盐酸文拉法辛、盐酸罗格列酮和硝苯地平对照品各适量,置于5 mL量瓶中,用甲醇溶解并定容,配制成盐酸文拉法辛、盐酸罗格列酮、硝苯地平质量浓度分别为0.212、0.200、0.204 mg/mL的对照品贮备液。精密量取上述各贮备液和卡马西平对照品溶液各适量,置于同一量瓶中,用甲醇定容,摇匀,得盐酸文拉法辛、盐酸罗格列酮、硝苯地平、卡马西平质量浓度分别为42.40、40.00、40.80、40.00 μg/mL的混合对照品溶液;随后用甲醇稀释,分别得盐酸文拉法辛质量浓度为21.20、10.60、2.12、1.06、0.424、0.212、0.042 4 μg/mL,盐酸罗格列酮质量浓度为20.00、10.00、2.00、1.00、0.40、0.20、0.04 μg/mL,硝苯地平质量浓度为20.40、10.20、2.04、1.02、0.408、0.204、0.040 8 μg/mL,卡马西平质量浓度为20.00、10.00、2.00、1.00、0.40、0.20、0.04 μg/mL的系列混合标准工作液。

2.2.2 内标溶液 精密称取内标对照品 1.02 mg,置于 5 mL 量瓶中,用甲醇溶解并定容,得质量浓度为 0.204 mg/mL 的内标贮备液。精密吸取上述贮备液 25 μ L,置于 10 mL 量瓶中,用甲醇定容,得质量浓度为 0.51 μ g/mL 的内标溶液。

2.3 血浆样品的处理

精密量取空白血浆 200 μ L,置于 1.5 mL 塑料离心管中,加入内标溶液(0.51 μ g/mL)5.0 μ L,涡旋混匀 30 s,加入甲醇(含 0.1% 甲酸)500 μ L,涡旋混匀 60 s,于 4 $^{\circ}$ C 下、以 15 493 \times g 离心 10 min,取上清液 5 μ L,进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 分别取 6 个不同来源的人空白血浆各 200 μ L,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,得色谱图 1A;另配制 4 种待测物的血浆样品(卡马西平、盐酸文拉法辛、盐酸罗格列酮、硝苯地平的质量浓度分别为 50.00、53.00、50.00、51.00 ng/mL),按“2.3”项下方法处理后,进样分析,得色谱图 1B;取临床患者(服用卡马西平或硝苯地平)的血浆样品各适量,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,得色谱图 1C、图 1D。结果显示,在“2.1”项色谱与质谱条件下,卡马西平、文拉法辛、罗格列酮、硝苯地平和内标的分离度较好,保留时间分别为 3.58、2.81、2.52、3.81、3.32 min;血浆中内源性物质不干扰上述待测物的测定。

2.4.2 标准曲线的绘制、定量下限及最低检测限的考察

取空白血浆 200 μ L,精密加入“2.2.1”项下系列混合标准工作液各适量,配制成卡马西平、盐酸罗格列酮质量浓度均为 2 000.00、1 000.00、500.00、100.00、50.00、20.00、10.00、2.00 ng/mL,盐酸文拉法辛质量浓度为 2 120.00、1 060.00、530.00、106.00、53.00、21.20、10.60、2.12 ng/mL,硝苯地平质量浓度为 1 020.00、510.00、102.00、51.00、20.40、10.20、2.04 ng/mL 的血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,记录色谱图。以待测物质量浓度(x)为横坐标、待测物与内标峰面积的比值(y)为纵坐标,进行加权($w=1/x$)线性回归。结果显示,卡马西平、盐酸文拉法辛、盐酸罗格列酮、硝苯地平血药浓度的线性范围分别为 2.00~2 000.00、2.12~2 120.00、2.00~2 000.00、2.04~1 020.00 ng/mL(r 分别为 0.995 9、0.990 5、0.991 5、0.991 0, $n=5$),最低检测限分别为 0.200、0.106、0.100、1.020 ng/mL,详见表 2。

2.4.3 精密度、准确度和提取回收率试验 取空白血浆 200 μ L,分别配制卡马西平低、中、高质量浓度(5.00、80.00、1 200.00 ng/mL),盐酸文拉法辛低、中、高质量浓度(5.30、84.80、1 272.00 ng/mL),盐酸罗格列酮低、中、高质量浓度(5.00、80.00、1 200.00 ng/mL),硝苯地平低、中、高质量浓度(5.10、81.60、612.00 ng/mL)的质控样品,

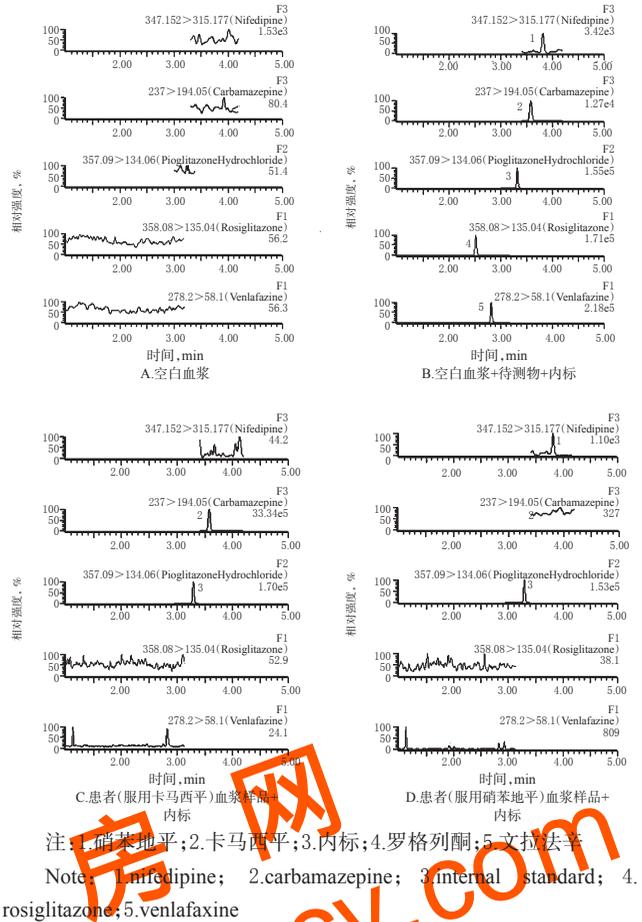


图 1 典型色谱图

Fig 1 Typical chromatograms

表 2 4 个待测物的标准曲线、定量下限及最低检测限考察结果

Tab 2 Results of standard curves, lower limit of quantitation and lowest detection limit of 4 analytes

待测物	回归方程	r	线性范围, ng/mL	定量下限, ng/mL	最低检测限, ng/mL
卡马西平	$y=6.18 \times 10^{-3}x-2.66 \times 10^{-3}$	0.995 9	2.00~2 000.00	2.00	0.200
盐酸文拉法辛	$y=5.32 \times 10^{-3}x+3.81 \times 10^{-2}$	0.990 5	2.12~2 120.00	2.12	0.106
盐酸罗格列酮	$y=4.75 \times 10^{-3}x+1.53 \times 10^{-2}$	0.991 5	2.00~2 000.00	2.00	0.100
硝苯地平	$y=8.52 \times 10^{-4}x+2.92 \times 10^{-3}$	0.991 0	2.04~1 020.00	2.04	1.020

各质量浓度平行配制 5 份,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,考察日内精密度;连续测定 3 d,按当日标准曲线计算样品的实测质量浓度,考察日间精密度。将实测质量浓度与理论质量浓度进行比较,以相对误差(RE)来考察准确度。将质控样品的峰面积与空白血浆经提取后加入系列混合标准工作液进样所得的峰面积进行比较,考察提取回收率。结果显示,各质控样品日内、日间 RSD<15%,RE 绝对值<15%;各待测物的提取回收率为 65.66%~96.36%(RSD<15%, $n=5$);内标的提取回收率为(94.64 \pm 4.73)% (RSD=5.01%, $n=5$),符合生物样品定量分析方法验证指导原则^[8],详见表 3。

2.4.4 基质效应 取空白血浆适量,按“2.3”项下方法

表3 精密度、准确度和提取回收率试验结果

Tab 3 Results of accuracy, precision and extraction recovery tests

待测物	理论质量浓度, ng/mL	日内精密度($n=5$)		日间精密度($n=3$)		RE, %	提取回收率($n=5$)	
		实测质量浓度($\bar{x} \pm s$), ng/mL	RSD, %	实测质量浓度($\bar{x} \pm s$), ng/mL	RSD, %		计算值($\bar{x} \pm s$), %	RSD, %
卡马西平	5.00	4.34 ± 0.36	8.65	4.36 ± 0.25	5.71	-14.95	72.86 ± 10.16	13.95
	80.00	71.93 ± 1.36	1.90	75.55 ± 3.81	5.04	-10.08	91.11 ± 8.41	9.23
	1 200.00	1 023.30 ± 56.34	5.51	1 004.02 ± 47.89	4.77	-14.72	76.50 ± 5.52	7.21
盐酸文拉法辛	5.30	5.49 ± 0.41	7.41	5.80 ± 0.36	6.17	3.61	90.20 ± 6.16	6.82
	84.80	90.22 ± 2.05	2.27	91.68 ± 5.57	6.08	6.39	87.76 ± 12.68	14.45
	1 272.00	1 086.57 ± 85.05	7.83	1 062.26 ± 68.10	6.41	-14.58	80.94 ± 5.69	7.03
盐酸罗格列酮	5.00	5.66 ± 0.23	4.05	4.92 ± 0.69	14.19	13.24	86.79 ± 10.37	11.95
	80.00	87.36 ± 2.91	3.34	90.12 ± 3.65	4.06	9.21	92.76 ± 7.90	8.52
	1 200.00	1 055.90 ± 55.85	5.29	1 053.24 ± 45.38	4.31	-12.01	84.61 ± 2.97	3.50
硝苯地平	5.10	4.43 ± 0.55	12.48	5.02 ± 0.71	14.17	-13.12	74.67 ± 10.67	14.29
	81.60	83.60 ± 5.56	6.64	83.31 ± 6.76	8.12	2.45	78.78 ± 9.18	11.66
	612.00	584.78 ± 56.06	9.59	539.15 ± 59.77	11.09	-4.45	70.50 ± 4.84	6.86

处理后,加入“2.2”项下混合对照品溶液和内标溶液各适量,配制成卡马西平低、中、高质量浓度(5.00、80.00、1 200.00 ng/mL),盐酸文拉法辛低、中、高质量浓度(5.30、84.80、1 272.00 ng/mL),盐酸罗格列酮低、中、高质量浓度(5.00、80.00、1 200.00 ng/mL),硝苯地平低、中、高质量浓度(5.10、81.60、612.00 ng/mL)的血浆样品,进样分析,记录峰面积(A);以空白溶剂[甲醇-水(5:2, V/V)]配制相应质量浓度的标准溶液,进样分析,记录峰面积(B);基质效应(%)= $A/B \times 100\%$ 。每质量浓度平行配制5份。结果显示,卡马西平、盐酸文拉法辛、盐酸罗格列酮、硝苯地平的基质效应分别为84.15%~104.01%、80.99%~111.65%、81.66%~114.33%、81.86%~108.37%($RSD < 15\%$, $n=5$);内标的基质效应为(87.92 ± 4.77)%($RSD=5.43\%$, $n=5$),提示基质效应不影响待测物的测定^[8]。

2.4.5 稳定性试验 配制卡马西平低、中、高质量浓度(5.00、80.00、1 200.00 ng/mL),盐酸文拉法辛低、中、高质量浓度(5.30、84.80、1 272.00 ng/mL),盐酸罗格列酮低、中、高质量浓度(5.00、80.00、1 200.00 ng/mL),硝苯地平低、中、高质量浓度(5.10、81.60、612.00 ng/mL)的质控样品各5份,分别考察其在-20℃冰箱中放置20 d、反复冻融(-20℃~室温)3次、按“2.3”项下方法处理后在仪器自动进样室(10℃)内放置24 h的稳定性。结果显示,各质控样品在上述条件下稳定性良好,RE均小于20%。

2.5 临床应用

采用上述UPLC-MS/MS法测定4例患者的血药浓度。其中,2例患者确诊为癫痫,1例联合使用卡马西平和丙戊酸钠治疗,1例联合使用卡马西平和苯巴比妥治疗(效果不佳,需进行用药调整);另外2例患者确诊为高血压,均服用硝苯地平治疗(效果不佳,需进行用药调整)。上述患者均按药品说明书服用治疗药物。因患者

个体差异致治疗前期效果欠佳或为降低因药物长期服用的蓄积作用引发潜在不良反应的风险,采集其静脉血5 mL进行血药浓度监测。将上述静脉血置于含肝素钠抗凝剂的离心管中,以2 292×g离心5 min,取上层血浆,按“2.3”项下方法处理后,进样分析,各样本重复测定3次,以当日标准曲线计算其血药浓度。结果显示,2例癫痫患者体内卡马西平的血药浓度分别为(1 500.41 ± 169.11)~(1 159.01 ± 59.24)ng/mL(RSD 分别为11.27%、5.60%, $n=3$);2例高血压患者体内硝苯地平的药浓度分别为(14.68 ± 1.92)~(21.18 ± 3.59)ng/mL(RSD 分别为16.98%、13.10%, $n=3$)。

3 讨论

目前,关于血液样本中卡马西平、文拉法辛、罗格列酮和硝苯地平浓度的检测方法已有相关报道,主要包括高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱联用法(LC-MS)和液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)^[9-14]。其中,HPLC法的灵敏度较低且所需血浆量较大;LC-MS或LC-MS/MS法的前处理方法较为复杂,线性范围较窄,且多适用于单一化合物的检测。故本研究在已有文献的基础上,建立了同时测定上述4种药物浓度的UPLC-MS/MS法,采用甲醇(含0.1%甲酸)直接沉淀蛋白,相比于文献报道的液-液萃取法,本法操作更简单、处理周期更短,且尽可能地避免了前处理环节过多所造成的系统误差,适合于临床大样本分析^[10,12-13]。本法在流动相的有机相和水相中均加入了0.01%甲酸,此举可优化待测物色谱峰峰形,避免其拖尾。通过梯度洗脱,将复杂的内源性物质先洗脱下来,而待测物在2 min以后出峰,一定程度上降低了基质效应的影响;同时,各待测物分离度良好,有助于分时段进行质谱扫描分析,提高了质谱的响应值。方法学考察结果显示,本法内源性物质对待测物的干扰小,方法的专属性好,线性范围宽于文献

报道^[10,14];同时精密度、准确度良好,可用于临床生物样品的定量分析。另外,卡马西平、文拉法辛和罗格列酮(后两者为盐酸盐)的最低检测限均小于1.0 ng/mL,表明该方法灵敏度较高;硝苯地平的最低检测限为1.020 ng/mL,虽高于文献[14],但仍能满足临床监测的要求(硝苯地平在体内代谢期的血药浓度大于1.0 ng/mL)^[15]。本研究选用盐酸吡格列酮为内标,因其与待测化合物的结构中均含有氮原子,理化性质较为相似,基质效应和提取回收率考察结果也表明选用该化合物作为内标是合适的。

目前,药品不良反应一直是临床用药关注的焦点问题。本研究中的4种药物均是临床上治疗不同疾病的常用药物,都具有潜在的不良反应,患者的个体差异、长期用药等因素均可导致不良反应的发生,因此其血药浓度的监测显得十分重要,高效的血药浓度监测方法为药物治疗的有效性和安全性评价提供了技术保障。本研究采用上述UPLC-MS/MS法对临床患者的血液样本进行了血药浓度测定,其中1例患者[服用硝苯地平,体内血药浓度为(21.18±3.59)ng/mL]自述服药期间出现了头痛、头痛、面部潮红等症状,医师根据血药浓度监测结果和患者当时的血压情况减少了用药剂量,3 d后复查上述症状得以减轻。由于本试验只测定了4例患者的血浆样品,且仅测定了其中2种药物,故仍需增大临床样本量进一步考察。另外,临床上其他部分药品的说明书也指出其不良反应会影响驾驶员的操作能力,如抗组胺类药物等,故仍有待进一步增加待测药物,改进方法,完善此类药物血药浓度监测平台的建设。

综上所述,本研究建立的^{同时测定人血浆中卡马西平、文拉法辛、罗格列酮和硝苯地平浓度的UPLC-MS/MS法具有样品前处理简单、快速、专属性强、灵敏度高、准确度和精密度高等特点,可用于临床患者的血药浓度监测和药动学研究。}

参考文献

[1] 孙宏,徐秀梅,邢开宇,等.抗癫痫药物的合理应用分析[J].中国医药指南,2010,8(33):221-222.
[2] 李光灿,肖召安.文拉法辛致不良反应文献分析[J].中国药业,2014,23(23):97-98.

[3] 朱惠蕾,范铭.罗格列酮的临床应用与不良反应[J].医药导报,2011,30(5):624-628.
[4] 秦冬颖,黄业姣.硝苯地平在临床应用中的不良反应[J].中国药事,2010,24(3):316-318.
[5] 罗疆南,谭力,曹玲,等.LC-MS/MS法同时测定中药制剂中非法添加的15种抗癫痫药及镇静催眠类药物[J].中国生化药物杂志,2010,31(3):162-166.
[6] 孙夏荣,李丹,文红梅,等.LC-MS/MS法快速测定中成药与保健食品中非法添加20种化学成分研究[J].中国药师,2011,14(1):22-25.
[7] 程爱平,欧贝丽,章展煌,等.UPLC-MS/MS法测定中成药制剂中添加的11种降压药物[J].海峡药学,2011,23(7):63-66.
[8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:363-368.
[9] 路丽华,李晓晔,朱星枚,等.HPLC荧光检测法测定人血浆中的罗格列酮钠[J].华西药学杂志,2010,25(1):66-67.
[10] 闫小华,周凡,张毕奎,等.高效液相色谱法测定血浆中文拉法辛浓度及其在治疗药物监测中的应用[J].中南药学,2011,9(10):745-747.
[11] 杨杰.固相萃取-HPLC法测定人血清中10-羟基卡马西平的浓度[J].中国药房,2015,26(5):620-622.
[12] 倪晓佳,李国成,李佩芳,等.HPLC-MS/MS测定人血浆中文拉法辛的浓度及人体生物等效性[J].广东药学院学报,2011,27(3):234-238.
[13] 付晓菲,高锦,聂渝琼,等.HPLC-MS/MS法测定Beagle犬血浆中硝苯地平的含量[J].解放军药科学报,2014,30(1):70-72.
[14] 贾萌萌,何晓梦,周莹,等.高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中硝苯地平的浓度[J].中国临床药理学杂志,2014,30(6):556-558.
[15] 刘茜,褚雨,赵辉,等.硝苯地平缓释胶囊的人体药动学和生物等效性[J].中国医药工业杂志,2011,42(8):607-610.

(收稿日期:2017-02-22 修回日期:2017-11-20)

(编辑:张元媛)