

# 同位素稀释-超高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中氟康唑的浓度<sup>Δ</sup>

杨浩天\*, 吴茵, 宋浩静, 邱志宏, 董占军<sup>#</sup>(河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R927.2;R978.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0235-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.19

**摘要** 目的:建立测定人血浆中氟康唑浓度的方法。方法:血浆样品经乙腈沉淀蛋白后,以同位素氟康唑-*d*<sub>4</sub>为内标,采用超高效液相色谱-串联质谱法测定。色谱柱为ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>,流动相为0.1%甲酸溶液-乙腈(梯度洗脱),流速为0.3 mL/min,柱温为40 ℃,进样量为3 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* 307.1→220.0(氟康唑)和*m/z* 311.1→223.0(内标)。结果:氟康唑血药浓度检测的线性范围为10~5 000 ng/mL(*r*=0.998 1),定量下限为10 ng/mL;日内、日间RSD均低于8%,准确度为95.8%~106.7%;提取回收率为97.3%~107.3%(RSD<5.0%,*n*=6),基质效应、稀释效应及残留效应均不影响待测物的定量分析。结论:该方法简便、快速、专属性强、准确度高,可用于氟康唑治疗药物监测及药动学研究。

**关键词** 氟康唑;同位素内标;超高效液相色谱-串联质谱法;血药浓度;治疗药物监测

## Determination of Fluconazole in Human Plasma by UPLC-MS/MS with Isotopes Dilution

YANG Haotian, WU Yin, SONG Haojing, QIU Zhihong, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for determination of fluconazole concentration in human plasma. METHODS: UPLC-MS/MS method was adopted to determine plasma after precipitated with acetonitrile. Using isotope fluconazole-*d*<sub>4</sub> as internal standard, the determination was performed on ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of 0.1% formic acid-acetonitrile (gradient elution) at the flow rate of 0.3 mL/min. The column temperature was 40 ℃, and the sample size was 3 μL. ESI was used for positive ion scanning by multiple reaction monitoring mode. The ion pairs for quantitative analysis were *m/z* 307.1→220.0 (fluconazole) and *m/z* 311.1→223.0 (internal standard). RESULTS: The linear range of fluconazole was 10-5 000 ng/mL (*r*=0.998 1). The limits of quantitation was 10 ng/mL. RSDs of intra-day and inter-day were less than 8%; accuracy ranged 95.8%-106.7%. The extraction recovery ranged 97.3%-107.3% (RSD<5.0%, *n*=6), and matrix effect, dilution effect and residual effect didn't influence quantitative analysis of the substance to be measured. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid, specific and accurate, which can be used for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic study of fluconazole.

**KEYWORDS** Fluconazole; Isotope internal standard; UPLC-MS/MS; Plasma concentration; Therapeutic drug monitoring

[4] 冯华, 聂明华, 罗秀琼, 等. 土知母药材及其混淆品 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 67-69.

[5] 冯华, 石尚友, 罗秀琼, 等. 黔产见血清药材薄层色谱与 HPLC 指纹图谱识别[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(10): 2423-2425.

[6] 冯华, 石尚友, 罗秀琼, 等. 黔产大菟丝子药材高效液相色谱

Δ 基金项目: 河北省药学会临床药学专项科研项目 (No. YX201503)

\* 药师, 硕士。研究方向: 药物质量控制、药动学。电话: 0311-85988640。E-mail: yanghaotian0917@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学、临床药理学。电话: 0311-85988945。E-mail: 651405530@qq.com

指纹图谱的鉴别研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(3): 634-635.

[7] 冯华, 杨焱, 王祥培, 等. 艾纳香及其伪品假东风草的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国药房, 2017, 28(9): 1257-1261.

[8] 刘亚华, 徐君, 李齐激, 等. 对坐叶化学成分研究[J]. 中成药, 2013, 35(3): 556-559.

[9] 徐君, 吴连花, 徐文芬, 等. HPLC 法测定对坐叶中齐墩果酸和熊果酸[J]. 中成药, 2012, 34(4): 765-767.

[10] 陈华国, 靳风云, 赵超, 等. HPLC 法测定对坐叶中木犀草素的含量[J]. 中国药房, 2009, 20(36): 2838-2839.

(收稿日期: 2018-02-24 修回日期: 2018-11-08)

(编辑: 余庆华)

氟康唑(Fluconazole)是通过抑制真菌麦角甾醇合成而抑制或杀灭真菌的三唑类抗真菌药物,对深部真菌感染特别是白色念珠菌和新型隐球菌感染具有显著疗效<sup>[1]</sup>。该药自1988年上市以来,因具有抗真菌谱广、肝毒性小、口服吸收好、生物利用度高、组织分布广等优点,其临床应用十分广泛<sup>[2]</sup>。氟康唑用药过量易导致患者肝肾功能异常,且与其他药物(如氢氯噻嗪、异烟肼、利福平等)联合使用时,也可能会导致氟康唑血药浓度发生改变<sup>[3-4]</sup>;同时有文献指出,在联合使用氟康唑和部分降脂、降糖、降压药物(如辛伐他汀、格列吡嗪、硝苯地平)时,累及患者肝脏、肾脏及骨骼、心血管、内分泌系统的不良反应的发生率将会有所增高<sup>[5]</sup>。因此对于联合使用氟康唑及其他药物治疗的患者,有必要对其体内氟康唑的血药浓度进行治疗药物监测(TDM),并结合监测结果及患者症状优化个体治疗方案,以保证用药的安全、有效、合理<sup>[6]</sup>。目前文献报道的血药浓度检测方法主要有高效液相色谱法(HPLC)和液质联用法(LC-MS),所用到的内标化合物包括甲磺酸酚妥拉明、甲硝唑和非那西丁等<sup>[7-10]</sup>。液相色谱-串联质谱技术(LC-MS/MS)在靶向定量分析领域中的应用独具优势;与传统的LC-MS/MS法相比,超高效液相色谱-串联质谱技术(UPLC-MS/MS)显著提高了复杂体系中药物定量分析的效率,并逐渐得到了广泛应用<sup>[11]</sup>。此外,上述内标的应用可能会受到类似联用药物的干扰,而同位素内标则可有效避免这种干扰,有助于实现复杂体系中某一药物的准确定量<sup>[12]</sup>。为此,本研究建立了测定人血浆中氟康唑浓度的同位素稀释-UPLC-MS/MS法,以期为该药的TDM和临床合理应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-30A型UPLC系统,配有LC-30AD型二元高压梯度泵、CTO-30A型柱温箱、SIL-30AC型自动进样器(日本Shimadzu公司);AB Sciex Triple Quad™ 5500型三重四极杆MS仪,配有Turbo V™型离子源、AcQuRate™型脉冲离子计数检测器和Analyst 1.6数据采集系统(美国AB Sciex公司);BP211D型分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);Elmasonic S150实验室应用型超声波清洗器(德国Elma公司);Sorvall ST16R型高速冷冻离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司);MIULAB MIX-25P型涡旋仪(杭州米欧仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

氟康唑对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100314-201605,纯度:99.7%);氟康唑-*d*<sub>4</sub>对照品(内标,加拿大TLC Pharmaceutical Standards公司,批号:1132-

051A1,纯度:98.7%);脂肪乳注射液(C14~24)[20%,费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,批号:80LA004,规格:250 mL:50 g(大豆油):3 g(卵磷脂)];二甲基亚砜(DMSO)、乙腈、甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为自制超纯水。

### 1.3 空白血浆

来自于我院体检中心,经肝素抗凝后,分离上层血浆即得。

## 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:ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>(100 mm×2.1 mm,1.7 μm);流动相:0.1%甲酸溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱[0~1.2 min,20% B→50% B;1.2~1.8 min,50% B→90% B;1.8~3.1 min,90% B;每针进样前以初始比例(20% B)平衡2 min];自动进样器温度:15 ℃;流速:0.3 mL/min;柱温:40 ℃;进样量:3 μL。

2.1.2 质谱条件 电喷雾离子源,正离子方式检测(ESI<sup>+</sup>);离子源温度:600 ℃;离子源喷射电压:4 500 V;雾化气(Gas 1, N<sub>2</sub>)和加热气(Gas 2, N<sub>2</sub>)压力:55 psi;气帘气(N<sub>2</sub>)压力:35 psi;采用多反应监测(MRM)模式扫描。用于定量分析的离子对分别为 $m/z$  307.1→220.0[氟康唑,去簇电压(DP):130 V,碰撞能量(CE):20 eV]、 $m/z$  311.1→223.0(内标,DP:100 V,CE:25 eV)。氟康唑和内标的化学结构式与质谱图见图1。

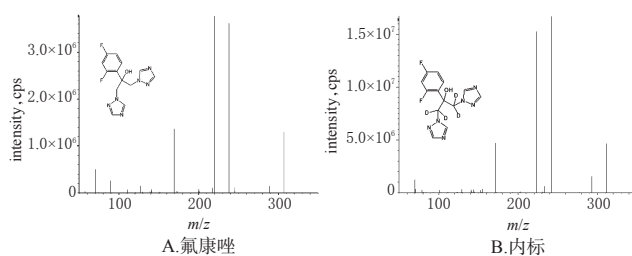


图1 氟康唑和内标的化学结构式及质谱图

Fig 1 Chemical structures and MS spectra of fluconazole and internal standard

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备液 取氟康唑对照品10 mg,精密称定,置于10 mL量瓶中,加DMSO溶解并定容,配制成质量浓度为1.0 mg/mL的对照品贮备液。

2.2.2 标准曲线和质控工作溶液 取“2.2.1”项下对照品贮备液适量,用50%乙腈稀释,配制质量浓度分别为0.2、0.4、1.0、3.0、10.0、30.0、80.0、100.0 μg/mL的系列溶液,作为标准曲线工作溶液。另取“2.2.1”项下对照品贮备液适量,用50%乙腈稀释,配制质量浓度分别为0.2、0.6、7.5、40.0、75.0、500.0 μg/mL的系列溶液,作为质控工作溶液。

2.2.3 内标贮备液和内标工作溶液 取内标对照品 2 mg,精密称定,用DMSO溶解并稀释,配制成质量浓度为1.0 mg/mL的内标贮备液。取上述内标贮备液适量,用50%乙腈稀释,配制成质量浓度为1 000 ng/mL的内标工作溶液。

## 2.3 血浆样品的制备及处理

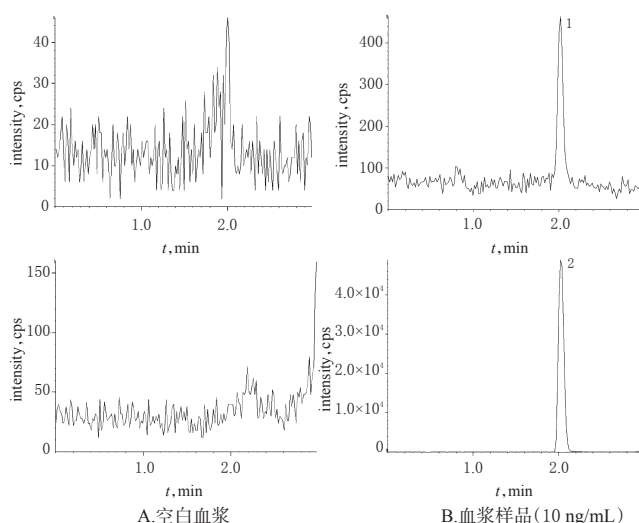
2.3.1 标准曲线血浆样品的制备 取空白血浆 190  $\mu$ L,置于1.5 mL离心管中,精密加入“2.2.2”项下标准曲线工作溶液各 10  $\mu$ L,配制成质量浓度分别为10、20、50、150、500、1 500、4 000、5 000 ng/mL的标准曲线血浆样品。

2.3.2 质控血浆样品的制备 取空白血浆 190  $\mu$ L,精密加入“2.2.2”项下质控工作溶液各 10  $\mu$ L,配制成质量浓度依次为10、30、375、2 000、3 750、25 000 ng/mL的质控血浆样品。

2.3.3 待测血浆样品的处理 精密吸取待测血浆样品及内标工作溶液各 30  $\mu$ L,加入乙腈 180  $\mu$ L,以 2 000 r/min 涡旋 5 min 沉淀蛋白后,以 12 000 r/min 高速离心 10 min,取上清液 30  $\mu$ L,加入 50% 乙腈 270  $\mu$ L,混匀,备测。

## 2.4 专属性考察

取6个不同来源的空白血浆及质量浓度为10 ng/mL的质控血浆样品,按“2.3.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录色谱图。结果显示,不同来源空白血浆中的内源性物质均不影响待测物及内标的测定,两者的保留时间约为2.0 min,详见图2。



注:1.氟康唑;2.内标  
Note: 1. fluconazole; 2. internal standard

图2 典型MRM图

Fig 2 Typical MRM chromatograms

## 2.5 标准曲线的绘制与定量下限的考察

取“2.3.1”项下氟康唑质量浓度分别为10、20、50、150、500、1 500、4 000、5 000 ng/mL的标准曲线血浆样品

各适量,按“2.3.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积。以待测物质量浓度( $x$ , ng/mL)为横坐标、待测物与内标的峰面积比值( $y$ )为纵坐标,采用加权最小二乘法(权重系数 $\omega=1/x^2$ )进行线性回归,得回归方程为 $y=5.11 \times 10^{-4}x+1.82 \times 10^{-3}$ ( $r=0.9981$ )。结果表明,氟康唑血药浓度检测的线性范围为10~5 000 ng/mL,定量下限为10 ng/mL。

## 2.6 准确度与精密度试验

取“2.5”项下氟康唑定量下限质量浓度(10 ng/mL)血浆样品以及“2.3.2”项下低、中、高质量浓度(30、2 000、3 750 ng/mL)质控血浆样品各6份,按“2.3.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,考察日内精密度;连续测定3 d,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,考察准确度。结果显示,各质控血浆样品日内、日间RSD均低于8%,准确度为95.8%~106.7%,符合生物样品定量分析的相关要求<sup>[13]</sup>,详见表1。

表1 准确度与精密度试验结果

Tab 1 Results of accuracy and precision tests

理论质量浓度, ng/mL	精密度, %		准确度( $\bar{x} \pm s, n=6$ ), %
	日内( $n=6$ )	日间( $n=18$ )	
10	5.7	7.4	98.9 $\pm$ 3.1
30	3.2	5.2	104.2 $\pm$ 2.5
2 000	1.8	2.5	97.4 $\pm$ 1.5
3 750	2.8	3.0	99.5 $\pm$ 2.2

## 2.7 提取回收率试验

取“2.3.2”项下氟康唑低、中、高质量浓度(30、2 000、3 750 ng/mL)质控血浆样品各6份,按“2.3.3”项下方法处理后,进样分析,得峰面积( $A_1$ )。取空白血浆适量,按“2.3.3”项下方法处理,制得空白基质,以该空白基质为溶剂,平行配制基质质控样品各6份,使最终质量浓度与前者对应,进样分析,得峰面积( $A_2$ )。提取回收率= $A_1/A_2 \times 100\%$ 。结果显示,低、中、高质量浓度质控血浆样品的提取回收率分别为(102.1 $\pm$ 1.3)%、(99.7 $\pm$ 2.4)%、(104.5 $\pm$ 2.8)% (结果范围为97.3%~107.3%),RSD分别为1.3%、2.4%、2.7% ( $n=6$ );内标提取回收率为(96.8 $\pm$ 4.2)%,RSD为4.3% ( $n=6$ ),符合生物样品定量分析的相关要求<sup>[13]</sup>。

## 2.8 基质效应

2.8.1 正常基质效应 取6个不同来源的空白血浆适量,按“2.3.3”项下方法处理,制得空白基质,以该空白基质为溶剂,平行配制氟康唑低、高质量浓度(30、3 750 ng/mL)的基质质控样品各3份,进样分析,得峰面积( $B_1$ )。以乙腈为溶剂配制相应质量浓度(30、3 750 ng/mL)的氟康唑对照品溶液,进样分析,得峰面积



( $B_2$ )。正常基质效应 =  $B_1/B_2 \times 100\%$ 。结果显示,氟康唑的正常基质效应为92.7%~100.4%,内标的正常基质效应为(96.2 ± 4.6)%,RSD均小于5% ( $n=3$ ),提示正常血浆的基质效应不影响待测物的测定,详见表2。

表2 基质效应试验结果

Tab 2 Results of matrix effect tests

待测物	理论质量浓度, ng/mL	正常血浆, %		溶血血浆, %		高脂血浆, %			RSD
		基质效应	RSD ( $n=3$ )	基质效应	RSD ( $n=3$ )	5%高脂血浆基质效应	10%高脂血浆基质效应	15%高脂血浆基质效应 ( $n=9$ )	
氟康唑	30	95.9 ± 3.2	3.3	97.9 ± 4.0	4.1	93.7 ± 1.2	89.2 ± 2.9	87.8 ± 2.3	2.5
	3750	97.6 ± 2.8	2.9	100.1 ± 3.7	3.7	95.1 ± 4.3	92.2 ± 3.5	88.7 ± 5.1	4.6
内标	1000	96.2 ± 4.6	4.8	101.7 ± 3.9	3.8	92.9 ± 3.5	90.5 ± 3.1	85.8 ± 6.3	4.8

2.8.2 溶血基质效应 取冻存全血样品适量,加至空白血浆中,混匀,得5% ( $V/V$ )溶血血浆,按“2.3.3”项下方法处理,制得溶血基质,以该溶血基质为溶剂,平行配制氟康唑低、高质量浓度(30、3750 ng/mL)的溶血基质质控样品各3份,进样分析,得峰面积( $B_3$ )。以乙腈为溶剂配制相应质量浓度(30、3750 ng/mL)的氟康唑对照品溶液,进样分析,得峰面积( $B_2$ )。溶血基质效应 =  $B_3/B_2 \times 100\%$ 。结果显示,氟康唑的溶血基质效应为93.9%~103.8%,内标的溶血基质效应为(101.7 ± 3.9)%,RSD均小于5% ( $n=3$ ),提示5%溶血血浆的基质效应不影响待测物的测定,详见表2。

2.8.3 高脂基质效应 取20%脂肪乳注射液各适量,分别加至空白血浆中,混匀,得5%、10%、15% ( $V/V$ )高脂血浆,按“2.3.3”项下方法处理,制得高脂基质,以该高脂基质为溶剂,平行配制氟康唑低、高质量浓度(30、3750 ng/mL)的高脂基质质控样品各3份,进样分析,得峰面积( $B_1$ )。以乙腈为溶剂配制相应质量浓度(30、3750 ng/mL)的氟康唑对照品溶液,进样分析,得峰面积( $B_2$ )。高脂基质效应 =  $B_1/B_2 \times 100\%$ 。结果显示,氟康唑在5%、10%、15%高脂血浆中的基质效应分别为90.8%~99.4%、86.3%~95.7%、83.6%~93.8%,内标的高脂基质效应分别为(92.9 ± 3.5)%、(90.5 ± 3.1)%、(85.8 ± 6.3)%,RSD均小于5% ( $n=9$ ),提示高脂血浆的基质效应不影响待测物的测定,详见表2。

## 2.9 稳定性试验

取“2.3.2”项下氟康唑低、高质量浓度(30、3750 ng/mL)质控血浆样品各6份,按“2.3.2”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,分别考察其冻融3次(-80℃~25℃)、-80℃冻存7d、-20℃冻存7d、室温放置8h的稳定性。结果显示,各样品实测质量浓度与理论质量浓度的偏差均在±15%范围内,提示其在上述条件下稳定性良好。另按“2.2.2”“2.2.3”项下方法分别配制质量浓度均为1.0 μg/mL的氟康唑

对照品溶液和内标工作液,进样分析,得峰面积( $C_1$ ),在-4℃贮存7d以及室温放置8h后进样分析,得峰面积( $C_2$ )。结果,上述样品峰面积的偏差[( $C_2 - C_1$ )/ $C_1$ ]均在±5%范围内,提示其在上述条件下稳定性良好。

## 2.10 稀释效应考察

取“2.3.2”项下氟康唑质量浓度为25000 ng/mL的质控血浆样品适量,用空白血浆稀释10倍,平行配制6份,按“2.3.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,以随行标准曲线计算各样品的精密度与准确度。结果显示,经稀释后血浆样品的日内、日间RSD及准确度分别为6.5%、7.7%、96.1%,符合生物样品定量分析的相关要求<sup>[13]</sup>,提示稀释效应不会影响待测物的测定。

## 2.11 残留效应考察

在测定最高质量浓度(5000 ng/mL)标准曲线血浆样品后,同法测定空白血浆样品以考察方法的残留效应。结果显示,在待测物及内标对应的保留时间处,空白血浆样品相应色谱峰峰面积与定量下限质量浓度(10 ng/mL)血浆样品相应色谱峰峰面积的比值小于1%,视为基线平齐<sup>[13]</sup>,表明残留效应不影响后续血浆样品的测定。

## 3 讨论

### 3.1 内标的选择

本研究采用氟康唑的氘代同位素氟康唑- $d_4$ 作为内标,其与氟康唑具有相同的色谱保留时间、相似的提取回收率和离子化效率,与其他内标相比,能最大程度地避免或减少其他物质及基质效应的干扰<sup>[12]</sup>,有助于提高分析方法的准确度与精密度。

### 3.2 前处理方法及色谱、质谱条件优化

本法进样量少(3 μL),且分析时间短(3.1 min),优于现有文献报道<sup>[7-10]</sup>,能满足临床大样本同时检测的需求。与液-液萃取法或固相萃取法比较,本法所采用的乙腈沉淀蛋白前处理方法具有简便易行、操作快速的特点,可显著提高分析效率<sup>[14]</sup>。

在色谱条件优化方面,本课题组前期考察了乙腈、0.1%甲酸溶液-甲醇、水-乙腈等流动相体系的分离效果。有研究指出,在ESI<sup>+</sup>检测模式下,在水相中加入酸性溶剂,可有助于增强化合物的离子化效率,提高检测灵敏度,并有助于改善色谱峰峰形<sup>[15-16]</sup>。前期预试验结果也显示,以0.1%甲酸溶液-乙腈为流动相进行梯度洗脱时,可获得良好的峰形及较快的分析速度,故最终以此作为色谱流动相。

在质谱条件优化方面,本课题组前期分别考察了氟

康唑  $m/z$  307.1→220.0、 $m/z$  307.1→238.1 以及内标  $m/z$  311.1→223.0、 $m/z$  311.1→242.1 等不同离子对在质谱系统中的响应,并对其 DP、CE 进行了调谐。结果显示,氟康唑- $d_4$  的  $[M+H]^+$   $m/z$  311.1 比氟康唑的  $[M+H]^+$   $m/z$  307.1 多 4 (4 个氘原子),而前者子离子  $m/z$  223.0 仅比后者子离子  $m/z$  220.0 多 3 (3 个氘原子)。由此推断,另 1 个氘原子的取代位置在中性丢失碎片上,子离子  $m/z$  223.0 及  $m/z$  220.0 的结构一致,可用于定量分析。故本研究结合调谐情况最终以  $m/z$  307.1→220.0 (氟康唑; DP: 130 V, CE: 20 eV)、 $m/z$  311.1→223.0 (内标; DP: 100 V, CE: 25 eV) 为定量离子对。

### 3.3 溶血、高脂血浆基质对生物分析的影响

溶血现象在血浆样本的收集、储存和运送过程中时有发生。有研究表明,溶血基质不仅会导致离子抑制或离子增强等效应的发生,还会诱导红细胞中血红蛋白及各种酶的释放,严重影响待测物的回收率和稳定性<sup>[17-18]</sup>。高脂血浆中引起基质效应的主要内源性成分包括磷脂、胆固醇和三酰甘油<sup>[9]</sup>,这些成分常因以下原因产生变化:(1)一些肥胖患者的血样有可能含有比正常血样更多的脂类;(2)因患者代谢功能差异等原因,很有可能造成采集到的血浆样品中血脂含量偏高;(3)药动学及生物等效性试验中,需进行餐后给药试验,餐后血脂含量升高。在样品处理过程中,血浆样品中的脂质成分亦有可能对待测物的提取回收率及色谱分离产生影响<sup>[9]</sup>。因此,为保证不同血液样品中氟康唑浓度的准确测定,本研究对溶血血浆及高脂血浆的基质效应进行了考察。结果显示,上述血浆的基质效应均不会影响待测物的测定。

综上所述,本研究建立的测定人血浆中氟康唑浓度的同位素稀释-UPLC-MS/MS 法具有简便、快速、专属性强、准确度高等特点,适用于氟康唑临床 TDM 及药动学研究。

### 参考文献

[1] 万昆,张奕奕,周成合,等.抗真菌药物氟康唑研究新进展[J].中国抗生素杂志,2012,37(1):8-20.  
 [2] 元子青云,陈安九,沈怡雯,等.三唑类抗真菌药物临床应用研究进展[J].药学与临床研究,2018,26(2):125-129.  
 [3] 王剑斐.氟康唑与其他药物的相互作用[J].临床合理用药杂志,2010,3(21):58-59.  
 [4] COKER RJ, TOMLINSON DR, PARKIN J, et al. Interac-

tion between fluconazole and rifampicin[J]. *BMJ*, 1990, 301(6755):818.

[5] 胡钟,张华,朱文莉,等.氟康唑致不良反应文献分析[J].中国药业,2018,27(7):79-82.  
 [6] 张素洁,孙贺伟,郭君君,等.液相色谱-串联质谱法同时测定血清中 5 个三唑类抗真菌药物浓度及其治疗药物监测应用[J].药物分析杂志,2017,37(6):1038-1045.  
 [7] 宋青,张华峰,戴博,等.HPLC 法测定人血浆中氟康唑的浓度[J].解放军药学报,2015,31(2):142-144.  
 [8] 盛晓燕,熊歆,杨文领,等.RP-HPLC 法测定人血清氟康唑浓度及其临床应用[J].中国新药杂志,2010,19(9):772-775.  
 [9] 杜旭召,赵曦,张彦玲,等.人血浆中氟康唑的 LC-MS/MS 法测定[J].中国医药工业杂志,2010,41(9):683-685.  
 [10] 任进民,孙倩,张国旗,等.人血浆中氟康唑的 LC-MS/MS 法测定及药动学[J].中国医药工业杂志,2010,41(12):929-931.  
 [11] 李晓冰,石富国,宋沁馨,等.药物分析研究进展[J].药学进展,2013,37(8):360-367.  
 [12] 周亚飞,王月婷,于嘉屏.HPLC-MS/MS 同位素稀释法测定人体血清中类固醇激素的研究[J].检验医学,2015,30(5):427-432.  
 [13] 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.  
 [14] 时欣欣,徐红蓉,储楠楠,等.LC-MS/MS 法测定人血浆中卡马西平的浓度[J].中国临床药理学杂志,2015,24(3):158-161.  
 [15] 黄成珂,周伶俐,孙未,等.UPLC-MS/MS 联用技术测定人血浆中的利奈唑胺[J].中国药理学杂志,2015,50(11):974-977.  
 [16] 王伟,丁仁奎,李清艳,等.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[J].中国药房,2018,29(2):194-198.  
 [17] HUGHES NC, BAJAJ N, FAN J, et al. Assessing the matrix effects of hemolyzed samples in bioanalysis[J]. *Bioanalysis*, 2009, 1(6):1057-1066.  
 [18] HUANG Y, SHI R, GEE W, et al. Matrix effect and recovery terminology issues in regulated drug bioanalysis[J]. *Bioanalysis*, 2012, 4(3):271-279.  
 [19] 马欢,葛庆华.特殊基质样品及内源性物质生物分析方法的验证[J].中国医药工业杂志,2017,48(10):1424-1432.  
 (收稿日期:2018-05-28 修回日期:2018-11-01)  
 (编辑:张元媛)