

SCIEX LC-MS/MS检测血清样本中6种抗精神病药物及其4种代谢产物

Detection of six antiepileptic drugs and four drug metabolites in serum by SCIEX LC-MS/MS System

陈炎, 黄超, 赵祥龙, 郭立海
Chen Yan, Huang Chao, Zhao Xianglong, Guo Lihai

Key words: Antiepileptic Drugs, Risperidone, Paliperidone, Olanzapine, Clozapine, Amisulpride, Aripiprazole, Dehydro Aripiprazole, Quetiapine, N-Desmethyl Olanzapine

引言

精神类药物因个体的清除率存有差异, 故需要进行生物样本检测并及时调整用药剂量, 以获得最佳疗效和最小不良反应, 实现个体化治疗。而对于常见的抗精神类药物如利培酮、奥氮平、氯氮平、阿立哌唑而言, 除监测自身血药浓度外, 其对应的体内代谢产物: 9-羟利培酮、去甲奥氮平、去甲氯氮平、脱氢阿立哌唑也需要进行血药浓度监测, 以更准确的反映疗效和不良反应发生率。

本文介绍了一种依靠蛋白沉淀, 运用LC-MS/MS对常见的抗精神类药物及部分代谢产物进行高通量分析的方法。该方法专一性强, 灵敏度高, 分析时间短, 可以满足临床上治疗药物监测的需要。

实验部分

1. 样品前处理:

准确量取100 μ L血清样本于1.5 mL离心管中, 加入10 μ L混合内标, 然后加入400 μ L沉淀剂(甲醇:乙腈=1:1), 2000 rpm涡旋1 min, 然后15 $^{\circ}$ C下13000 rpm离心5 min。取300 μ L上清液用2%的甲酸水稀释等比例稀释, 漩涡混匀, 上机分析。

2. 色谱质谱条件:

色谱条件: 色谱柱: Kinetex 2.6 μ m C18, 50 \times 2.1 mm, 流动

相: A: 10 mM乙酸铵水溶液, B: 含10 mM乙酸铵的90%乙腈水溶液, 柱温: 40 $^{\circ}$ C, 进样量: 2 μ L, 流速: 0.5 mL/min, 梯度洗脱, 液相梯度见表1。

表1. 液相洗脱条件

时间 (min)	A(%)	B(%)
0.00	90	10
1.00	90	10
3.00	10	90
4.50	10	90
4.51	90	10
5.50	90	10

质谱条件: ESI源

气帘气 CUR: 35 psi

碰撞气 CAD: Medium

雾化气 GS1: 55 psi

辅助气 GS2: 50 psi

IS电压: 5500 V

源温度 TEM: 550 $^{\circ}$ C

质谱参数见表2

结果与讨论

以空白血清为基质, 6种抗精神病药物以及4种体内代谢产物无基质干扰, 其特征谱图如图1所示。

表2. 目标组分的质谱参数

分析物	Q1	Q3	Dwell time	DP	CE
奥氮平	313.1	84.0	10	99	30
	313.1	256.1*	10	99	33
氯氮平	327.1	84*	10	110	29
	327.1	270.1	10	130	33
喹硫平	384.2	252.9	10	140	33.8
	384.2	278.9*	10	110	35
利培酮	411.2	110.2	10	95	72
	411.2	191.1*	10	95	40
9-羟利培酮	427.2	206.9*	10	100	39
	427.2	110.2	10	100	60
阿立哌唑	448.1	176.1	10	120	42.7
	448.1	285.1*	10	120	38
脱氢阿立哌唑	446.1	97.9	10	110	54
	446.1	284.9*	10	110	35
氨磺必利	370.2	112.1*	10	90	34
	370.2	242.1	10	90	38
去甲氯氮平	313.1	192.0*	10	120	56
	313.1	296.0	10	120	35
去甲奥氮平	299.1	198.0*	10	100	50
	299.1	256.2	10	100	35
奥氮平-D3	316.1	256.1	10	100	31
氯氮平-D4	331.1	272.1	10	100	34
喹硫平-D8	392.2	258.0	10	100	35.7
利培酮-D4	415.2	195.1	10	95	41.5
9-羟利培酮-D4	431.2	211.1	10	100	39
阿立哌唑-D8	456.2	293.1	10	110	40
脱氢阿立哌唑-D8	454.2	293.2	10	110	35.5
氨磺必利-D5	375.2	117.2	10	95	36.5
去甲氯氮平-D8	321.1	192.0	10	120	56
去甲奥氮平-D8	306.9	169.0	10	80	54

* 定量离子

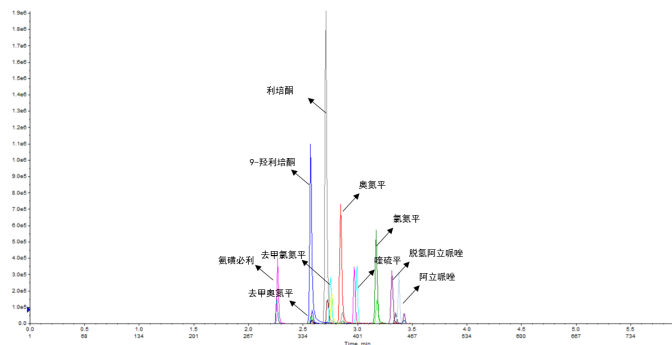


图1. 十种化合物的典型色谱图

1. 线性

以未服药人血清为基质，配制混合标曲溶液，按上述前处理步骤进行处理，制作标准工作曲线。表3显示各化合物的线性范围及回归方程，6种抗精神病药物及4种体内代谢产物在相应的浓度范围内线性良好，且回归系数均大于0.995。

表3. 回归方程和线性范围

化合物	线性范围	回归方程 (相关系数r)
奥氮平	0.4~200 ng/ml	$y=0.00918x-2.35953e-4$ ($r=0.99784$)
氯氮平	4~2000 ng/ml	$y=0.00291x+4.48453e-4$ ($r=0.99953$)
喹硫平	4~2000 ng/ml	$y=0.00122x+5.82016e-4$ ($r=0.99613$)
利培酮	0.4~200 ng/ml	$y=0.00764x+7.72854e-4$ ($r=0.99817$)
9-羟利培酮	0.4~200 ng/ml	$y=0.00809x+0.00108$ ($r=0.99974$)
阿立哌唑	2~1000 ng/ml	$y=0.00460x+6.3472e-4$ ($r=0.99906$)
脱氢阿立哌唑	1~500 ng/ml	$y=0.00787x-0.00107$ ($r=0.99815$)
氨磺必利	2~1000 ng/ml	$y=0.00730x+0.00350$ ($r=0.99994$)
去甲氯氮平	2~1000 ng/ml	$y=0.03165x+0.00316$ ($r=0.99922$)
去甲奥氮平	0.4~200 ng/ml	$y=0.01283x-5.95825e-4$ ($r=0.99996$)

表4.加标回收率和精密度实验结果

化合物	加标浓度(ng/mL)	准确度 (%)	精密度 (%)	化合物	加标浓度(ng/mL)	准确度 (%)	精密度 (%)
奥氮平	1	98.6	8.8	阿立哌唑	5	109.4	4.2
	10	97.8	5.1		50	103.9	11.8
	100	97.6	4.2		500	105.6	3.7
氯氮平	10	107.9	6.4	脱氢阿立哌唑	2.5	110.2	7.0
	100	104.8	3.6		25	101.3	5.7
	1000	99.6	5.8		250	97.7	4.7
喹硫平	10	100.8	7.2	氨磺必利	5	98.7	8.5
	100	103.3	8.7		50	101.7	4.1
	1000	100.1	6.5		500	100.0	2.4
利培酮	1	102.1	5.5	去甲氯氮平	5	87.6	1.9
	10	102.4	2.3		50	99.5	6.0
	100	103.6	8.0		500	105.0	5.2
9-羟利培酮	1	100.5	4.5	去甲奥氮平	1	109.7	1.3
	10	99.7	5.7		10	98.6	9.4
	100	104.8	3.4		100	102.6	3.7

2. 准确度和精密度

向空白血清样本中添加低、中、高三个浓度的工作溶液计算加标回收率及其标准偏差，考察该检测方法的准确度和精密度。结果如表4所示，不同浓度下加标回收率及精密度 (n=3) 满足临床检测需求。

总结

本方案基于SCIEX Triple Quad™系统，建立了血清中6种抗精神类药物及4种体内代谢产物含量测定的LC-MS/MS方法。该方法前处理简便，灵敏度及稳定性良好，且具有较高的分析通量，可满足临床治疗药物监测的需求。

SCIEX临床诊断产品线仅用于体外诊断。仅凭处方销售。这些产品并非在所有国家地区都提供销售。获取有关具体可用信息，请联系当地销售代表或查阅<https://sciex.com.cn/diagnostics>。所有其他产品仅用于研究。不用于临床诊断。本文提及的商标和/或注册商标，也包括相关的标识、标志的所有权，归属于AB Sciex Pte. Ltd. 或在美国和/或某些其他国家地区的各权利所有人。

© 2023 DH Tech. Dev. Pte. Ltd. MTK-29670-1



SCIEX中国

北京分公司
北京市朝阳区酒仙桥中路24号院
1号楼5层
电话: 010-5808-1388
传真: 010-5808-1390
全国咨询电话: 800-820-3488, 400-821-3897

上海公司及中国区应用支持中心
上海市长宁区福泉北路518号
1座502室
电话: 021-2419-7201
传真: 021-2419-7333
官网: sciex.com.cn

广州办公室
广州国际生物岛星岛环北路1号
B2栋501、502单元
电话: 020-8842-4017

官方微信: [SCIEX-China](https://www.sciex.com.cn)