

• 论 著 •

LC-MS/MS 法快速定量人血浆中氟西汀的浓度

李鹏飞¹, 马 萍², 安卓玲¹, 吴 诚², 雷 宁², 于伟越¹, 刘丽宏^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院药事部, 北京 100020; 2. 第二炮兵总医院药学部, 北京 100088)

摘 要:目的 建立高效液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)法测定人血浆中氟西汀的浓度。方法 选用 Agilent XDB-C₁₈ 色谱柱, 以乙腈-1 mmol/L 甲酸铵溶液(含 0.1% 甲酸)为流动相, 采用梯度洗脱进行分离, 标本经乙腈沉淀后进样, 选用 3200QTRAP 型质谱仪的多重反应监测(MRM)扫描方式进行检测。结果 氟西汀线性范围为 0.30~50.0 ng/mL, 定量下限 0.30 ng/mL。准确度与精密度结果显示方法日间、日内变异均小于 15%, 相对偏差为-2.80%~2.09%, 低、中、高 3 个浓度提取回收率平均值均大于 98%, 基质效应小, 稳定性好。结论 该方法快速、灵敏、专属性强、重现性高, 可用于人体氟西汀血药浓度的监测及人体药代动力学研究。

关键词: 高效液相色谱-质谱联用法; 氟西汀; 药代动力学; 血药浓度监测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.007

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)21-3092-04

Rapid determination of fluoxetine in human plasma by LC-MS/MS

Li Pengfei¹, Ma Ping², An Zhuoling¹, Wu Cheng², Lei Ning², Yu Weiyue¹, Liu Lihong^{1△}

(1. Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China;

2. Department of Pharmacy, the Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China)

Abstract: **Objective** To establish LC-MS/MS method for the determination of fluoxetine in human plasma. **Methods** After protein precipitation of acetonitrile the plasma sample was separated on an Agilent XDB-C₁₈ column using acetonitrile-1 mmol/L ammonium formate(containing 0.1% formic acid) as mobile phase by gradient elution. Detection was carried out by multiple reaction monitoring(MRM) on 3200QTRAP LC-MS/MS system. **Results** The assay was linear over the range 0.30—50.0 ng/mL with a lower limit of quantitation of 0.30 ng/mL. Intra- and inter-day precision were less than 15%, respectively. The relative deviation was in the range -2.80%—2.09%. The recovery of fluoxetine was more than 98% with less matrix effects. The stabilities were good. **Conclusion** It could be a rapid, sensitive, selective and reliable method for the determination of fluoxetine in human plasma for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetics.

Key words: LC-MS/MS; fluoxetine; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring

氟西汀是一种选择性的 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制药, 可特异性抑制 5-HT 再摄取, 增加突触间隙 5-HT 的浓度, 从而实现抗抑郁的效果, 氟西汀是全球使用最广泛的抗抑郁药物^[1]。氟西汀无三环类抗抑郁药常见的抗胆碱、心血管、镇静等不良反应, 有很好的耐受性。氟西汀口服吸收良好, 有首过效应, 生物利用度高, 在体内分布广泛, 可通过血脑屏障, 血浆蛋白结合率 95%, 用药后 1~2 周起效, 清除半衰期平均为 1~3 d^[2-5]。氟西汀由肝脏细胞色素 P450(CYP450)酶进行氧化代谢, 生成活性代谢物去甲氟西汀, 现已证明 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 是介导代谢的主要 CYP450 同工酶, 氟西汀和去甲氟西汀均是同工酶 CYP450 浓度依赖性抑制剂, 因此氟西汀在治疗剂量下抑制自身代谢, 从而导致不同个体间高度的药代动力学差异^[6-7]。精神类药品的安全范围比较窄, 且抑郁症患者对于治疗的依从性差, 对氟西汀进行血药浓度监测, 利于寻找疗效最佳、副反应最轻的适宜血药浓度, 有一定的临床意义^[8]。

氟西汀最常见的体内定量检测方法主要有高效液相色谱(HPLC)法^[9-12]和液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法^[13-24]。HPLC 法测试血浆需求量大(0.5 mL), 采用复杂的乙酸乙酯、二氯甲烷等前处理方法, 分析测试时间较长(>8 min); LC-

MS/MS 法分析时间有所缩短, 但液-液萃取的前处理方案也极大地影响了工作效率, 且定量下限较高; SPE-LC-MS/MS 或 LC-chip-MS/MS 法虽然能实现在线处理, 节省前处理时间, 但成本往往较高, 且需要特定的仪器设备。本文采用一步沉淀法, 建立了血浆中氟西汀 LC-MS/MS 快速定量方法, 标本前处理直接简便、成本低、灵敏度高, 可用于人体氟西汀血药浓度的监测及药代动力学研究。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 盐酸氟西汀对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 100513-200401, 纯度 99.9%); 曲马多对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 1242-200001, 纯度 99.5%)。甲醇、乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。3200QTrap 型液相色谱-串联质谱仪, 配有电喷雾离子化源(ESI)及 Analyst1.5.1 数据处理软件, 购自美国 Applied Biosystem 公司; Agilent 1100 高效液相色谱系统, 包括四元输液泵, 自动进样器, 切换阀, 美国 Agilent 公司。储备液: 精密称取 11.18 mg 盐酸氟西汀对照品(相当于氟西汀 10.00 mg), 置 100 mL 量瓶中, 加乙腈水(1:1, v/v)溶解, 并稀释至刻度, 配制成 0.10 mg/mL 的氟西汀储备液。标准曲线溶液: 精密量取氟西汀储备液适量, 乙腈稀释至标准曲线浓度, 分别为 0.3、0.6、1.5、5.0、15.0、

50.0 ng/mL。精密量取氟西汀储备液适量,乙腈稀释至质控标本浓度,分别为 0.6、5.0、40.0 ng/mL。内标:精密称量 10.00 mg 曲马多对照品,置 100 mL 容量瓶中,加乙腈溶解并稀释至刻度,配制成 0.1 mg/mL 的曲马多储备液,取适量储备液乙腈稀释至浓度 5.0 ng/mL。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱采用 Agilent XDB-C₁₈ 柱(4.6 mm×150 mm,5 μm);流动相采用乙腈-1 mmol/L 甲酸铵溶液(含0.1%甲酸),洗脱方式为梯度洗脱(见表 1);流动相流速为 1 mL/min;柱温为 45 ℃;进样量 20 μL。

表 1 梯度条件			
时间(min)	流速(μL/min)	乙腈(%)	1 mmol/L 甲酸铵(%)
0.00	1 000	15	85
0.90	1 000	92	8
2.00	1 000	92	8
2.01	1 000	15	85
5.00	1 000	15	85

1.2.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子化源;离子喷射电压:5 500 V;温度:550 ℃;源内气体 1(GS1,N₂)压力:345 kPa;气体 2(GS2,N₂)压力:414 kPa;气帘气体(N₂)压力:138 kPa;扫描方式为多重反应监测(MRM);碰撞气(N₂)压力:Medium;氟西汀、曲马多解簇电压(DP)分别为 20、25 V;碰撞能量(CE)分别为 11、40 eV;氟西汀、曲马多用于定量分析的离子反应分别为质荷比(m/z)310.2→148.2 和 m/z 264.2→58.1;氟西汀用于定性分析的离子反应为 m/z 310.2→117.2。

1.2.3 血浆标本处理 精密取氟西汀血浆标本 100 μL 置 1.5 mL EP 管中,加入内标曲马多溶液 50 μL,加入沉淀剂乙腈 150 μL,涡旋 1 min、离心 5 min(13 200 r/min),取上清液进样 LC-MS/MS 定量分析,进样量 20 μL。

2 结果

2.1 方法学验证结果 (1)质谱分析:将氟西汀、曲马多贮备液用乙腈稀释至适当浓度,采用针泵进样,按“1.2.2 质谱条件”项,进行碎片离子分析,相应的二级扫描质谱图见图 1(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。(2)特异性:分别取受试者空白血浆,空白血浆加入氟西汀标准系列溶液,以及口服盐酸氟西汀分散片后的实际标本,按“1.2.3 血浆标本处理”项

操作,进行质谱分析。氟西汀和内标曲马多的保留时间分别为 2.77、2.65 min,单个标本的测试时间为 5.00 min,见图 2(见《国际检验医学杂志》网站“论文附件”)。结果表明内源性物质不干扰氟西汀和曲马多的测定。(3)线性:以血浆中待测物浓度为横坐标,待测物与内标的峰面积比值为纵坐标,用加权最小二乘法进行线性回归,典型方程为:Y=0.023 2X+0.000 118(r=0.996 6),根据标准曲线,氟西汀的线性范围为 0.30~50.0 ng/mL,定量下限为 0.30 ng/mL。(4)准确度与精密度:方法学考察浓度为 0.600、5.00、40.0 ng/mL,考察批次为 3 次,结果见表 2。结果表明,此方法的精密度和准确度偏差均在±15%以内。(5)提取回收率和基质效应:取空白血浆 100 μL,制备低、中、高 3 个浓度的质控标本,每浓度 3 个标本,进行 LC-MS/MS 分析,获得相应峰面积;同时分别另取空白血浆各 100 μL,加入沉淀剂乙腈 200 μL,涡旋 1 min、离心 5 min(13 200 r/min),上清液全部取出后氮气吹干,加入相应浓度的标准溶液 100 μL,内标 50 μL,补加水 100 μL,涡旋 1 min,进样 20 μL 进行 LC-MS/MS 分析,获得相应峰面积;以每一浓度两种处理方法的测得浓度比值计算提取回收率,氟西汀低、中、高 3 个浓度提取回收率分别为(98.3±5.5)%、(99.8±6.6)%、(98.8±3.9)%,内标提取回收率为(101.8±5.2)%。以蒸馏水代替空白血浆,进行上述相应操作制备基质效应考察标本。以每一浓度两种处理方法的测得峰面积比值计算基质效应,氟西汀和内标曲马多的基质效应分别为(-1.79±0.38)%和(4.24±0.91)%。结果表明:血浆标本中氟西汀和内标曲马多提取回收率均较高且稳定,血浆对氟西汀和内标曲马多的基质效应均较小(<5%)。(6)稳定性:分别在-20 ℃反复冻融 3 次,-20 ℃下冻存 140 d,进样器放置 10 h(n=3),3 种条件下考察方法的稳定性,结果见表 3,表明氟西汀在这 3 种条件下的稳定性良好。

表 2 血浆中氟西汀 LC-MS/MS 测定方法的准确度与精密度(n=18)					
理论值 (ng/mL)	测定值 (ng/mL)	标准差 (ng/mL)	相对偏差 (%)	日内变异 (%)	日间变异 (%)
0.600	0.583	0.042	-2.80	7.60	0.04
5.00	5.10	0.323	2.09	5.93	8.78
40.0	40.6	2.335	1.56	4.71	10.69

表 3 氟西汀 LC-MS/MS 测定方法的 3 种稳定性考察结果(̄x)						
理论值 (ng/mL)	3 次冻融		冰冻 140 d		室温放置 10 h	
	测得值(ng/mL)	相对偏差(%)	测得值(ng/mL)	相对偏差(%)	测得值(ng/mL)	相对偏差(%)
0.600	0.642	6.94	0.617	2.78	0.608	1.33
5.00	5.33	6.51	5.41	8.18	5.075	1.50
40.0	40.9	2.35	39.2	-1.91	39.2	-1.91

2.2 方法学应用 选取 40 名健康受试者,每人口服盐酸氟西汀分散片 1 片(商品名:百忧解;规格:20 毫克/片;由礼来制药有限公司提供),分别于服药前(0 h)和服药后 2、4、5、6、7、8、9、10、12、24、48、96、144、192、336 h,经静脉留置针取前臂静脉血 3.0 mL,置乙二胺四乙酸二钾抗凝试管中,离心分离血浆,保

存于-20 ℃冰箱中冷冻待测,经测试并绘制平均血药浓度-时间曲线,峰值时间(T_{max})为(5.725±1.840)h,峰浓度(C_{max})为(16.650±4.797)ng/mL,半衰期(t_{1/2})为(41.143±17.958)h,从 0 时至特定时间 t 的浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t})为(801.524±445.450)ng·h/mL,从 0 时至无限时浓度-时间曲

线下面积($AUC_{0-\infty}$)为 $(843.136 \pm 458.094) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$,氟西汀个体差异较大(变异系数大于 30%),见图 3。

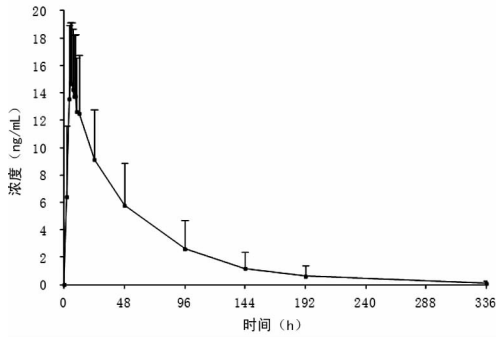


图 3 40 名健康受试者口服 20 mg 盐酸氟西汀分散片 1 片后平均血药浓度-时间曲线

3 讨 论

用 LC-MS/MS 法监测血药浓度或进行药代动力学研究,具有选择性好,灵敏度高,分析时间短等优点,已普遍地应用于相关研究。本试验在不影响灵敏度的前提下,血浆标本的前处理采用了极其简便的一步沉淀蛋白法,极大地缩短了前处理时间,提高了工作效率。氟西汀碱性极弱,在 C_{18} 色谱柱上保留较强,采用乙腈和甲酸铵水溶液梯度洗脱可以得到较好的分离效果,不需要对流动相进行酸化或碱化而引入过多干扰因素,流动相加入甲酸铵,可以为质谱离子化提供质子,减少基质抑制并提高信噪比。本研究选用孔径和内径较大的色谱柱进行分离,采用梯度洗脱可以得到较好的色谱峰,峰宽仅 0.1 min,并且能够降低梯度延迟效应,缩短分析时间。研究发现,氟西汀在 ESI 源正离子方式下 $[M+H]^+$ (m/z 310.2) 信号高于 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 和负离子化信号,选用 m/z 310.2 作为 MRM 扫描方式的母离子,二级碎片扫描时 m/z 148.2 远高于 m/z 117.2 等,选用 m/z 148.2 作为子离子进行定量。在梯度洗脱条件下,内标的选择相对来说比较容易,内标选用本研究室现有的对照品曲马多、安定等进行考察,发现曲马多液相行为与氟西汀较一致,峰型极好。由于氟西汀和内标曲马多出峰时间为 2.6~2.8 min,试验中通过质谱切换阀使液相流出物在 2.2~3.0 min 进入质谱分析,其余时间段均流入废液缸,减少了色谱前沿强极性化合物干扰,有效减少了基质效应。

本研究中,健康受试者口服盐酸氟西汀分散片 20 mg 后, T_{max} 为 $(5.725 \pm 1.840) \text{ h}$, C_{max} 为 $(16.650 \pm 4.797) \text{ ng/mL}$, $t_{1/2}$ 为 $(41.143 \pm 17.958) \text{ h}$, AUC_{0-} 为 $(801.524 \pm 445.450) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$, $AUC_{0-\infty}$ 为 $(843.136 \pm 458.094) \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$,氟西汀个体差异较大(变异系数大于 30%),在药代动力学和生物等效性研究中需要适当增加健康受试者例数。

本研究建立了快速定量血浆中氟西汀的 LC-MS/MS 方法,本方法生物标本需求量少、前处理简便、灵敏度高、重现性好,适用于临床药代动力学研究和治疗药物监测。

参考文献

- [1] 张家麟. 药物临床信息参考[M]. 成都:四川科学技术出版社, 2008:1254-1256.
- [2] 沙莎,刘意,李玲芝,等. 健康受试者单次口服盐酸氟西汀肠溶片的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(5): 517-520.
- [3] 邵庆翔,李川,张美云,等. 盐酸氟西汀分散片和胶囊的生物等效

- 性研究[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(4): 277-281.
- [4] 冯智军,杨静,李雪晴,等. 国产与进口盐酸氟西汀胶囊的人体生物等效性研究[J]. 中国药师, 2013, 16(5): 645-648.
- [5] 侯春燕,王丽,宋敏,等. 液相色谱-串联质谱法研究盐酸氟西汀胶囊的人体药动学及生物利用度[J]. 药学与临床研究, 2008, 16(1): 19-23.
- [6] 刘志军,傅得兴,孙春华,等. 抗抑郁药物相关的药物相互作用[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(6): 409-414.
- [7] 刘昭前,王久辉,周宏源. 氟西汀的药代动力学及其与 CYP450 酶的作用[J]. 中国药理学通报, 2000, 16(6): 618-620.
- [8] 徐学君,陶庆,徐德琴. HPLC 测定氟西汀血药浓度及其临床应用[J]. 药学实践杂志, 2012, 30(3): 222-225.
- [9] 刘文宪,陈清霞,刘伟忠,等. 高效液相色谱法测定人血浆中氟西汀浓度[J]. 海峡药学, 2011, 23(10): 207-209.
- [10] 李玲,袁波,朱荣申,等. 高效液相色谱法检测抑郁症患者血清中氟西汀的浓度[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(11): 855-857.
- [11] 张岳春,凌卫明,仇雅雯. 高效液相色谱法同时测定人血浆中氟西汀和喹硫平浓度[J]. 检验医学, 2012, 27(11): 925-928.
- [12] 刘伟忠,陈清霞,黄伟侨,等. 高效液相色谱法同时测定人血浆中氯氮平与氟西汀的浓度[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(3): 243-246.
- [13] Houbart V, Servais AC, Charlier TD, et al. A validated microfluidics-based LC-chip-MS/MS method for the quantitation of fluoxetine and norfluoxetine in rat serum[J]. Electrophoresis, 2012, 33(22): 3370-3379.
- [14] Yu L, Wang S, Jiang H, et al. Simultaneous determination of fluoxetine and norfluoxetine enantiomers using isotope discrimination mass spectroscopy solution method and its application in the CYP2C9-mediated stereoselective interactions[J]. J Chromatogr A, 2012, 12(36): 97-104.
- [15] Gopinath S, Kumar RS, Alexander S, et al. Development of a rapid and sensitive SPE-LC-MS/MS method for the simultaneous estimation of fluoxetine and olanzapine in human plasma[J]. Biomed Chromatogr, 2012, 26(9): 1077-1082.
- [16] Gopinath S, Kumar RS, Alexander S, et al. Development of a rapid and sensitive SPE-LC-MS/MS method for the simultaneous estimation of fluoxetine and olanzapine in human plasma[J]. Biomed Chromatogr, 2012, 26(9): 1077-1082.
- [17] Deglon J, Lauer E, Thomas A, et al. Use of the dried blood spot sampling process coupled with fast gas chromatography and negative-ion chemical ionization tandem mass spectrometry: application to fluoxetine, norfluoxetine, reboxetine, and paroxetine analysis[J]. Anal Bioanal Chem, 2010, 396(7): 2523-2532.
- [18] Li C, Ji Z, Nan F, et al. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry for the determination of fluoxetine and its main active metabolite norfluoxetine in human plasma with deuterated fluoxetine as internal standard[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2002, 16(19): 1844-1850.
- [19] Shen Z, Wang S, Bakhtiar R. Enantiomeric separation and quantification of fluoxetine (Prozac) in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry using liquid-liquid extraction in 96-well plate format[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2002, 16(5): 332-338.
- [20] Bonde SL, Bhadane RP, Gaikwad A, et al. Simultaneous determination of Olanzapine and Fluoxetine in human plasma by LC-MS/MS: its pharmacokinetic application[J]. J Pharm(下转第 3097 页)

续表 3 肝功能试剂盘多元回归分析

项目	统计参数	截距	斜率	携带污染	非线性	漂移
AST(U/L)	数值	-0.735	1.013	-0.614	0.001	-0.066
	t	-2.467	1.478	-0.871	2.387	-0.559
GGT(U/L)	数值	0.135	1.003	0.059	0.000	0.092
	t	0.528	0.383	0.039	0.373	0.920
ALP(U/L)	数值	-0.469	1.008	-0.150	0.000	0.012
	t	-1.465	0.707	-0.035	0.076	0.034
ADA(U/L)	数值	-0.159	1.012	0.149	0.001	-0.020
	t	-0.707	1.978	0.250	2.382	-0.175
LAP(U/L)	数值	0.034	1.001	-1.534	-0.001	-0.012
	t	-0.503	0.342	-1.437	-0.776	-0.179
TBA(mol/L)	数值	-0.377	1.004	2.330	-0.001	-0.046
	t	-2.535	0.899	3.910	-0.672	-1.040
GLU(mmol/L)	数值	0.007	1.000	-0.202	0.000	0.001
	t	0.248	0.917	-2.984	2.749	0.155
AMY(U/L)	数值	-0.095	1.005	0.006	0.000	0.009
	t	0.582	0.305	0.059	0.193	-0.133

3 讨 论

POCT 分析仪主要优点在于检测速度快、操作简便,以及易实现小型化、便携式等,逐渐受到关注^[6-10]。近年来,随着微流控芯片加工技术的迅速发展和微流控分析方法研究的不断深入,微流控分析系统在 POCT 分析仪中的应用使其具备了大型分析仪的部分功能。基于微流控芯片技术的 POCT 分析仪已实现了标本用量少、操作简便、无交叉污染、可自动化分析等目标,开创了 POCT 发展新局面,已成为当前检验医学的研究热点和发展趋势^[11]。

本研究参照 EP10-A2 文件的要求,对宁波美康保生生物医学工程有限公司开发的全自动快速(干式)POCT 生化分析仪及配套干式微管生物芯片肝功能试剂盘进行了初步评估。偏倚评价结果显示,各项目低、中、高值标本检测结果的绝对偏倚均在允许偏倚范围内,临床可接受,并且多元回归分析结果亦显示检测结果回归曲线的斜率、截距 t 值范围为-4.6~4.6 ($P>0.05$),说明各项目检测准确度都较好。精密度分析结果

显示,各项目低、中、高值标本检测结果的总不精密度均小于允许总不精密度(5%),说明其精密度也符合临床应用的要求。多元回归分析结果显示,携带污染、非线性差异均无统计学意义($P<0.05$),说明各项目检测结果具有良好的线性,携带污染率低,能较好地满足临床检测的要求。因此,由便携式 POCT 生化分析仪及配套干式微管生物芯片肝功能试剂盘组成的分析系统具有较高的临床应用价值,可在临床实践中推广使用。

参考文献

[1] 林炳承,秦建华.微流控芯片实验室[M].北京:科学出版社,2006:2-10.

[2] Peter BL,Carolyn M,Alice S,et al. Point-of-care testing(POCT): Current techniques and future perspectives[J]. Trends Analy Chem,2011,30(6):887-898.

[3] Clinic and Laboratory Standards Institute. EP10-A2 Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory methods; Approved guideline[S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2002.

[4] 程明刚,刘香萍,蔡朝民,等.应用 NCCLS EPI0-A2 文件初步评价定量钙测定的性能[J].热带医学杂志,2010,10(11):1289-1292.

[5] 刘怀平,刘树业.实验室认可中封闭检测系统的性能验证及评价[J].现代预防医学,2011,38(19):3981-3984.

[6] 曾平,谭映军,刘媛,等. POCT 干式生化分析仪在联合国驻黎巴嫩临时部队维和检验中的应用研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(4):408-411.

[7] Uusitalo-Sepp LR,Koskinen P,Leino A,et al. Early detection of severe sepsis in the emergency room;Diagnostic value of plasma C-reactive protein,procalcitonin,and interleukin-6[J]. Scand J Infect Dis,2011,43(11):883-890.

[8] 丛玉隆. POCT 的临床应用及存在的问题[J].中华检验医学杂志,2007,30(12):1325-1328.

[9] 欧阳蓉,曾正莲,谭云昌. POCT 血糖仪与全自动生化分析仪检测血糖的比较分析[J].国际检验医学杂志,2010,31(9):1020.

[10] Atkins A,Jacobson E,Hernandez J,et al. Use of a portable point-of-care(Vetscan VS2)biochemical analyzer for measuring plasma biochemical levels in free-living loggerhead sea turtles[J]. J Zoo Wildl Med,2010,41(4):585-593.

[11] 王倩,董晓静.微流控芯片技术的发展史及其应用的研究进展[J].科学观察,2013,15(6):60-64.

(收稿日期:2015-05-22)

(上接第 3094 页)

Biomed Anal,2014,90(1):64-71.

[21] Kang L,Jiang T,Ge X,et al. Determination of the stress biomarker corticosterone in serum of tumor-bearing mice by surrogate-based liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Biomed Chromatogr,2013,27(12):1639-1646.

[22] Wang J,Gardinali PR. Analysis of selected pharmaceuticals in fish and the fresh water bodies directly affected by reclaimed water using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Anal Bioanal Chem,2012,404(9):2711-2720.

[23] Coulter C,Taruc M,Tuyay J,et al. Antidepressant drugs in oral

fluid using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Anal Toxicol,2010,34(2):64-72.

[24] Rajasekhar D,Kumar IJ,Venkateswarlu P. Rapid high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous measurement of venlafaxine and O-desmethyl-venlafaxine in human plasma and its application in comparative bioavailability study[J]. Biomed Chromatogr,2009,23(12):1300-1307.

(收稿日期:2015-06-18)