

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.13.004

高效液相色谱-串联质谱法同时测定精神分裂症患者血浆中文拉法辛和阿立哌唑浓度*

王建欣¹, 罗丹¹, 杨谦谦¹, 高明龙^{2△}, 杨继章¹

(1. 河北医科大学第一医院药学部, 河北 石家庄 050031; 2. 河北医科大学第一医院精神卫生科, 河北 石家庄 050031)

摘要:目的 建立同时测定人血浆中文拉法辛和阿立哌唑浓度的高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法。方法 色谱柱采用 Phenomenex Kinetex XB-C₁₈柱(50 mm×3 mm, 2.6 μm), 流动相为甲醇-2%甲酸水溶液(70:30, 等度洗脱), 流速为0.4 mL/min, 柱温为40℃, 进样量为5 μL。使用电喷雾离子源(ESI), 以多反应监测(MRM)模式进行正离子扫描, 用于定量分析的离子对分别为 m/z 279.3→58.2(文拉法辛)、 m/z 448.3→285.2(阿立哌唑)和 m/z 279.3→110.2(内标)。结果 文拉法辛与阿立哌唑的质量浓度分别在10~800 ng/mL和20~800 ng/mL范围内与峰面积线性关系良好, 定量下限分别为10 ng/mL和20 ng/mL; 日内、日间 RSD 均小于15%, 提取回收率为(90.24±5.28)%~(110.24±6.74)%, 基质效应为(91.24±10.75)%~(107.32±11.57)%。20例精神分裂症患者文拉法辛和阿立哌唑的血药浓度分别为140.62~483.54 ng/mL和140.83~527.65 ng/mL。结论 该方法简单快速, 专属性和灵敏度均良好, 可用于精神分裂症患者体内文拉法辛和阿立哌唑血药浓度的测定。

关键词: 高效液相色谱-串联质谱法; 精神分裂症; 文拉法辛; 阿立哌唑; 血药浓度

中图分类号: R917; R971⁺.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)13-0013-05

Simultaneous Determination of Venlafaxine and Aripiprazole in the Plasma of Patients with Schizophrenia by HPLC-MS/MS

WANG Jianxin¹, LUO Dan¹, YANG Qianqian¹, GAO Minglong², YANG Jizhang¹

(1. Department of Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031; 2. Department of Psychiatry, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050031)

Abstract: Objective To establish a method for simultaneous determination of venlafaxine and aripiprazole in the plasma of patients with schizophrenia by HPLC-MS/MS. **Methods** The chromatographic column was Phenomenex Kinetex XB-C₁₈(50 mm×3 mm, 2.6 μm), the mobile phase was methanol-2% formic acid in water(70:30) by isocratic elution; the flow rate was 0.4 mL/min; the column temperature was 40℃; the injection volume was 5 μL. Electrospray ionization source(ESI) was used, and positive ion scanning was conducted in multiple reaction monitoring(MRM) mode; the ion pairs used for quantitative analysis were m/z 279.3→58.2(venlafaxine), m/z 448.3→285.2(Aripiprazole) and m/z 279.3→110.2(internal standard). **Results** The linear relationship of venlafaxine and aripiprazole with the peak area were 10~800 and 20~800 ng/mL, respectively. The lower limits of quantification were 10 ng/mL and 20 ng/mL. The intra-day and inter-day RSDs were less than 15%; the extraction recoveries were (90.24±5.28)%~(110.24±6.74)%, and the matrix effect was (91.24±10.75)%~(107.32±11.57)%. The plasma concentrations of venlafaxine and aripiprazole in 20 schizophrenic patients were measured at 140.62~483.54 ng/mL and 140.83~527.65 ng/mL, respectively. **Conclusion** This method is simple, fast, and has good specificity and sensitivity. It is suitable for the determination of venlafaxine and aripiprazole in patients with schizophrenia.

Key words: HPLC-MS/MS; schizophrenic; venlafaxine; aripiprazole; plasma concentration

*基金项目: 2019年度河北省医学科学研究指令性计划项目[20190040]。

第一作者: 王建欣, 女, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为临床药学与临床药理学, (电子信箱)wjx1561@126.com。

△通信作者: 高明龙, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为精神病与精神卫生学, (电子信箱)38565914@qq.com。

- 患者白消安的暴露量[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(10): 1220-1225.
- [10] RUI WB, AN HM, SHAO K, et al. Limited sampling strategy for the estimation of the area under the concentration-time curve for ganciclovir in Chinese adult renal allograft recipients[J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 75(5): 677-686.
- [11] YANG QT, WANG TT, XIE J, et al. A sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for monitoring the caspofungin trough plasma concentration and its association with caspofungin efficacy in intensive care-unit patients[J]. RSC Adv, 2015, 5: 104806-104814.
- [12] 邵华, 何子剑, 胡琳琳, 等. UPLC-MS/MS法测定卡泊芬净血浆浓度[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(10): 1133-1137.
- [13] 焦正, 钟建冰, 沈杰, 等. 有限采样法对麦考酚酸进行血药浓度监测[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(3): 172-175.
- [14] 叶丽卡, 谢志红, 王若伦, 等. 有限采样法估算萘酚酸药-时曲线下面积[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(8): 611-614.
- [15] ASHBEE HR, BARNES DA, JOHNSON EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69: 1162-1176.

(收稿日期: 2019-12-02)

精神分裂症阴性症状为精神分裂症的核心症状^[1]。抗抑郁药物文拉法辛联合第2代抗精神病药物阿立哌唑能显著改善精神分裂症阴性症状,且安全有效。但由于抗精神病药物治疗窗相对狭窄,毒副作用较大,且精神分裂症患者治疗的依从性较差,为确保药物治疗安全有效,临床应用时应监测患者的血药浓度,以便及时调整给药方案。目前,国内外测定文拉法辛和阿立哌唑血药浓度的方法主要有高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法^[2-5]和高效液相色谱(HPLC)法^[6-9]。本研究中建立了一种能同时快速、准确测定精神分裂症患者血浆中文拉法辛和阿立哌唑浓度的LC-MS/MS法,为临床监测血药浓度提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

4000Q TRAP型质谱仪(配有ESI源,美国AB SCIEX公司);HPLC-30A型液相色谱系统(配有液相输液泵、自动进样器、柱温箱,日本岛津公司);AnaLyst TF 1.6软件(美国AB SCIEX公司);D3024型台式高速微量离心机(美国赛洛捷克公司);MX-S型固定式混匀仪(大龙兴创实验仪器有限公司)。

试剂:盐酸文拉法辛(成都德斯特生物技术有限公司,批号为DST190111-025,含量不低于98%);阿立哌唑(上海远慕生物科技有限公司,批号为J0215AS,含量不低于98%);盐酸文拉法辛缓释胶囊(惠氏制药有限公司,批号为X44212C,规格为每粒75 mg);阿立哌唑片(上海中西制药有限公司,批号为180357,规格为每片10 mg);咖啡因(内标,中国食品药品检定研究院,批号为171215-2010,含量为99.9%);甲醇为色谱纯,水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 受试者选择

纳入标准:年龄18~65岁,性别不限;体质指数(BMI)18~30 kg/m²;符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)精神分裂症诊断标准;患者及法定代理人自愿参与本研究。

排除标准:脑器质性疾病所致精神障碍,精神活性物质所致精神障碍、心境障碍、神经官能症、精神发育迟滞诊断;合并器官功能障碍或其他严重系统性疾病;妊娠期或哺乳期;有吸毒史;试验前2周内使用过其他药物;3个月内参加临床研究;研究者认为不适宜参与本研究。

入组情况:本试验经河北医科大学第一医院医学伦理委员会批准。选择20例精神分裂症患者,其中男6例,女14例;年龄20~43岁,平均(32.15±6.12)岁;体质量55~64 kg,平均(59.25±2.67)kg;身高165~177 cm,平均(170.75±3.55)cm。

2.2 治疗方案及血液样本采集

患者口服盐酸文拉法辛缓释胶囊(150 mg/d)和阿立哌唑片(10 mg/d),于20 d后清晨服药前0.5 h时,抽取肘静脉血5 mL,置含肝素钠的抗凝离心管中,3 000 r/min离心10 min,分离血浆,保存在-80℃冰箱中,待测。

2.3 色谱与质谱条件

2.3.1 色谱条件

色谱柱:Phenomenex Kinetex XB-C₁₈柱(50 mm×3 mm,2.6 μm);流动相:甲醇(A)-2%甲酸水溶液(B)(70:30, V/V),等度洗脱;流速:0.4 mL/min;柱温:40℃;进样量:5 μL。

2.3.2 质谱条件

离子源:电喷雾离子源,多反应监测模式扫描,正离子检测模式;离子源喷射电压:5 500 V;离子源温度:600℃;气帘气(N₂)压力:20 psi;雾化气(N₂)压力:55 psi;辅助气(GS2, N₂)压力:55 psi;碰撞气(N₂):High;毛细管:入口电压为10 V,出口电压为10 V。质谱参数见表1。

表1 文拉法辛、阿立哌唑和咖啡因的质谱参数

待测物	Q1(m/z)	Q3(m/z)	锥孔电压(V)	碰撞能量(eV)
文拉法辛	279.3	261.3	62.10	17.30
		58.2	62.00	49.20
阿立哌唑	448.3	285.2	138.00	36.80
		218.2	128.00	35.00
		176.0	141.00	43.00
咖啡因	195.1	138.1	82.76	26.00
		110.2	88.88	31.35

2.4 溶液制备

对照品溶液:取文拉法辛对照品约10 mg,精密称定,置10 mL容量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,混匀,配成质量浓度为1 mg/mL的文拉法辛贮备液。用甲醇稀释贮备液,配成质量浓度分别为0.1,0.5,1,2,4,6,8 μg/mL的文拉法辛标准曲线溶液,质量浓度分别为0.5,2,6 μg/mL的文拉法辛质控样品溶液,置4℃保存备用。取阿立哌唑对照品约10 mg,精密称定,置10 mL容量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,混匀,配成质量浓度为1 mg/mL的阿立哌唑贮备液。用甲醇稀释贮备液,配成质量浓度分别为0.2,0.5,1,2,4,6,8 μg/mL的阿立哌唑标准曲线溶液,质量浓度分别为0.5,3,7 μg/mL的阿立哌唑质控样品溶液,置4℃保存备用。

内标溶液:取咖啡因对照品约1 mg,精密称定,置1 mL容量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,混匀,配成质量浓度为1 mg/mL的咖啡因内标贮备液。取内标贮备液适量,用甲醇稀释,配成质量浓度为1 μg/mL的咖啡因内标溶液,置4℃保存备用。

2.5 血浆样品处理

取血浆 100 μL , 加入内标溶液 10 μL 、甲醇 20 μL , 涡旋 30 s, 加入甲醇 270 μL , 涡旋 60 s, 室温下 15 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液 5 μL , 进样分析。

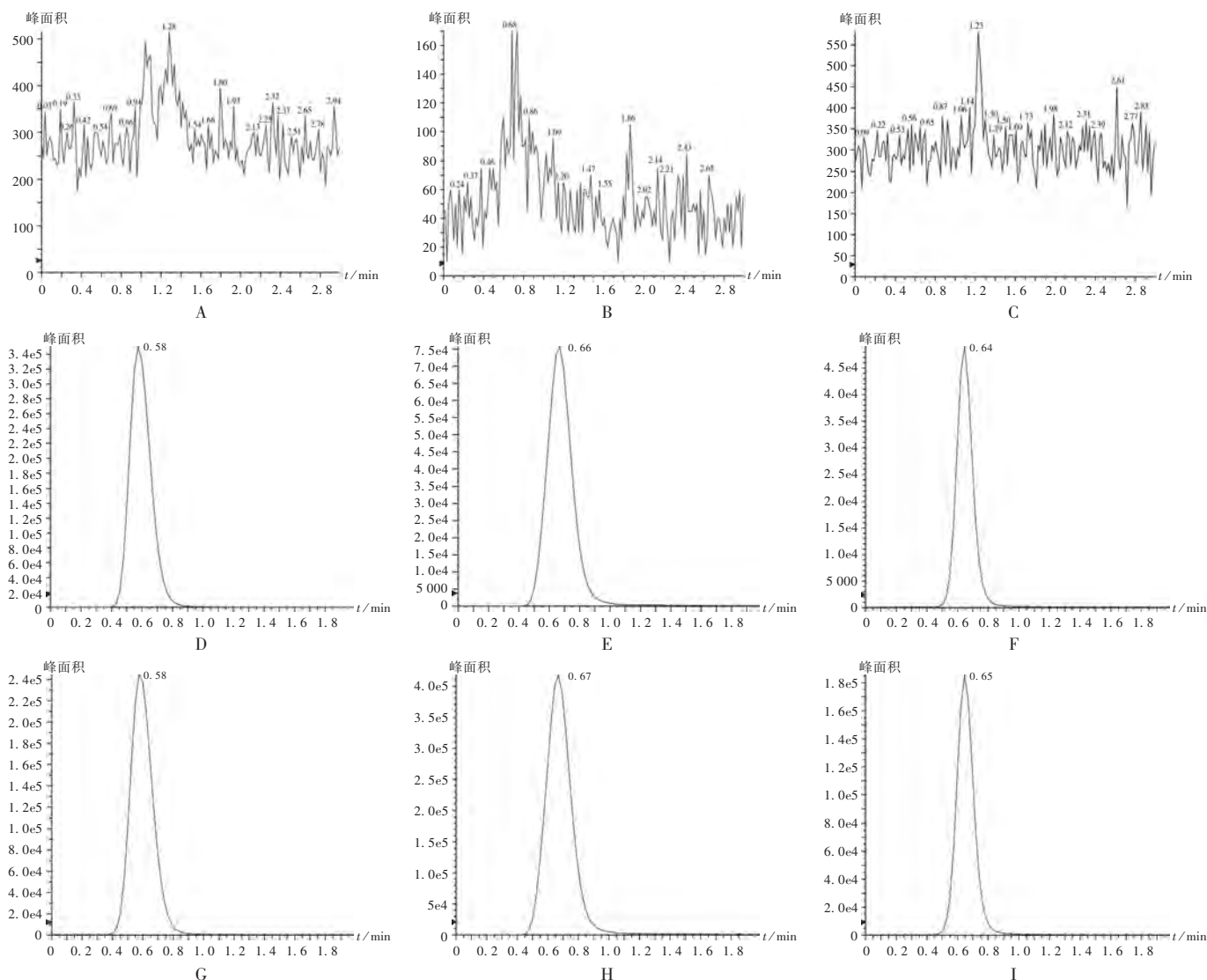
2.6 方法学考察

专属性试验: 分别取空白血浆、空白血浆 + 对照品标准溶液、患者用药 1 h 后血浆样品各 6 份, 按血浆样品处理项下方法操作, 得到相应样品色谱图。结果显示, 文拉法辛、阿立哌唑和咖啡因的保留时间分别为 0.58, 0.67, 0.64 min, 血浆中内源性成分对文拉法辛、阿立哌唑和咖啡因的测定无干扰, 专属性强。色谱图见图 1。

标准曲线绘制和定量下限考察: 取空白血浆 100 μL , 加入内标溶液和不同质量浓度的文拉法辛、阿立哌唑系列标准曲线溶液各 10 μL , 配成文拉法辛质量浓度

分别为 10, 50, 100, 200, 400, 600, 800 ng/mL, 阿立哌唑质量浓度分别为 20, 50, 100, 200, 400, 600, 800 ng/mL 的系列血浆样品溶液, 按“血浆样品处理”项下自“涡旋 30 s”后同法操作, 以待测物与内标的峰面积之比 (Y) 对待测物的质量浓度 (X) 进行线性回归, 权重系数为 $1/X^2$ 。结果显示, 文拉法辛的标准曲线方程为 $Y = 4.87 \times 10^3 X + 1.11 \times 10^5$ ($r = 0.9932$), 线性范围为 10 ~ 800 ng/mL, 定量下限为 10 ng/mL; 阿立哌唑的标准曲线方程为 $Y = 9.94 \times 10^3 X + 1.69 \times 10^5$ ($r = 0.9928$), 线性范围为 20 ~ 800 ng/mL, 定量下限为 20 ng/mL。

准确度与精密度试验: 取空白血浆 100 μL , 加入内标溶液和不同质量浓度的文拉法辛、阿立哌唑质控样品溶液各 10 μL , 配成文拉法辛质量浓度分别为 50, 200, 600 ng/mL 和阿立哌唑质量浓度分别为 50, 300, 700 ng/mL 的系列血浆质控样品溶液各 6 份, 按“血浆



A - C. 空白血浆(文拉法辛、阿立哌唑、咖啡因) D - F. 空白血浆加入文拉法辛、阿立哌唑和咖啡因对照品溶液(文拉法辛、阿立哌唑、咖啡因) G - I. 用药 1 h 后血浆样品(文拉法辛、阿立哌唑、咖啡因)

图 1 文拉法辛、阿立哌唑和咖啡因高效液相色谱图

样品处理”项下自“涡旋 30 s”后同法操作,连续制备 3 d 并测定,分别计算准确度和日内、日间精密度的 RSD 。结果显示,日内、日间精密度的 RSD 均小于 15%,相对误差为 $-4.67 \sim 7.08$,符合生物样品定量分析的相关要求。详见表 2。

表 2 血浆中文拉法辛和阿立哌唑的精密度和准确度试验结果
($n=6$)

待测物	理论质量浓度 (ng/mL)	日内精密度		日间精密度		$RE(\%)$
		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 (%)	
文拉法辛	50	51.70 $\pm$ 4.87	9.42	48.19 $\pm$ 5.21	10.81	3.40
	200	190.67 $\pm$ 21.47	11.26	212.42 $\pm$ 22.41	10.55	-4.67
	600	642.47 $\pm$ 58.41	9.09	604.75 $\pm$ 62.47	10.33	7.08
阿立哌唑	50	48.23 $\pm$ 5.27	10.93	51.24 $\pm$ 5.47	10.68	-3.54
	300	319.47 $\pm$ 33.16	10.38	294.18 $\pm$ 31.27	10.63	6.49
	700	674.92 $\pm$ 72.11	10.68	711.44 $\pm$ 68.27	9.60	3.58

提取回收试验:取不同质量浓度(文拉法辛质量浓度分别为 50, 200, 600 ng/mL, 阿立哌唑质量浓度分别为 50, 300, 700 ng/mL)的血浆质控样品溶液各 6 份,按“血浆样品处理”项下自“涡旋 30 s”后同法操作,得相应峰面积(A);同时,另取 18 份 100 μ L 空白血浆,分成 3 批,分别加入甲醇 270 μ L,涡旋 60 s,室温下 15 000 r/min 离心 10 min,取上清液,过 0.22 μ m 微孔滤膜,取续滤液加入相应浓度的文拉法辛、阿立哌唑和咖啡因溶液适量,涡旋 60 s,进样分析,得相应峰面积(B)。以 A/B 比值计算提取回收率。结果文拉法辛提取回收率分别为 $(93.24 \pm 4.21)\%$, $(90.24 \pm 5.28)\%$, $(105.34 \pm 4.56)\%$, RSD 分别为 4.52%, 5.85%, 4.33% ($n=6$);阿立哌唑提取回收率分别为 $(94.35 \pm 3.17)\%$, $(110.24 \pm 6.74)\%$, $(94.28 \pm 3.21)\%$, RSD 分别为 3.36%, 6.11%, 3.40% ($n=6$);内标提取回收率为 $(93.67 \pm 2.44)\%$, RSD 为 2.60% ($n=6$),符合生物样品定量分析的相关要求^[10]。

基质效应考察:取空白血浆 100 μ L,按“血浆样品处理”项下自“涡旋 30 s”后同法操作,得空白基质后,加

入内标溶液和不同质量浓度的文拉法辛、阿立哌唑质控样品溶液各 10 μ L,配成文拉法辛质量浓度分别为 50, 200, 600 ng/mL 和阿立哌唑质量浓度分别为 50, 300, 700 ng/mL 的基质考察样品溶液各 6 份,进样分析,得相应峰面积(C);用纯水代替血浆,加入内标溶液和不同质量浓度的文拉法辛、阿立哌唑质控样品溶液适量,配成文拉法辛质量浓度分别为 50, 300, 700 ng/mL 和阿立哌唑质量浓度分别为 50, 300, 700 ng/mL 的质控样品溶液各 6 份,按“血浆样品的处理”项下自“涡旋 30 s”后同法操作,得相应峰面积(D)。内标归一化的基质因子 = $C/D \times 100\%$ 。结果文拉法辛在 3 个质量浓度下的平均内标归一化的基质因子分别为 91.24%, 104.82%, 107.32% ($RSD < 15\%$, $n=6$),阿立哌唑在 3 个质量浓度下的平均内标归一化的基质因子分别为 92.74%, 102.51%, 96.45% ($RSD < 15\%$, $n=6$),咖啡因的平均内标归一化的基质因子为 104.81% ($RSD < 15\%$, $n=6$),提示样品测定不受基质效应影响。详见表 3。

表 3 基质效应试验结果($n=6$)

待测物	质量浓度(ng/mL)	基质效应($\bar{X} \pm s$, %)	$RSD(\%)$
文拉法辛	50	91.24 $\pm$ 10.75	11.78
	200	104.82 $\pm$ 12.07	11.51
	600	107.32 $\pm$ 11.57	10.78
阿立哌唑	50	92.74 $\pm$ 9.24	9.96
	300	102.51 $\pm$ 8.75	8.54
	700	96.45 $\pm$ 9.58	9.93
咖啡因	1 000	104.81 $\pm$ 9.47	9.04

稳定性考察:取不同质量浓度(文拉法辛质量浓度分别为 50, 200, 600 ng/mL 和阿立哌唑质量浓度分别为 50, 300, 700 ng/mL)的血浆质控样品溶液各 24 份,分成 4 批,分别考察在室温放置 8 h、处理后室温放置 3 d、反复冻融 3 次、 -40°C 冻存 1 周的稳定性。结果血浆质控样品在上述条件下均稳定, RSD 均小于 15% ($n=6$)。详见表 4。

2.7 临床应用

20 例精神分裂症患者文拉法辛的稳态血药浓度为

表 4 稳定性试验结果($\bar{X} \pm s$, $n=6$)

待测物	质量浓度 (ng/mL)	室温放置 8 h		处理后室温放置 3 d		反复冻融 3 次		-40°C 冻存 1 周	
		质量浓度(ng/mL)	$RSD(\%)$	质量浓度(ng/mL)	$RSD(\%)$	质量浓度(ng/mL)	$RSD(\%)$	质量浓度(ng/mL)	$RSD(\%)$
文拉法辛	50	48.24 $\pm$ 5.27	10.92	51.24 $\pm$ 5.78	11.28	52.41 $\pm$ 6.16	11.75	48.67 $\pm$ 5.48	11.26
	200	204.51 $\pm$ 23.24	11.36	201.27 $\pm$ 21.08	10.47	212.34 $\pm$ 19.44	9.16	194.66 $\pm$ 18.54	9.52
	600	612.14 $\pm$ 65.40	10.68	587.34 $\pm$ 62.42	10.63	614.27 $\pm$ 58.94	9.60	607.24 $\pm$ 60.27	9.93
阿立哌唑	50	49.17 $\pm$ 5.46	11.10	48.75 $\pm$ 5.27	10.81	48.54 $\pm$ 4.86	10.01	51.24 $\pm$ 5.10	9.95
	300	291.54 $\pm$ 32.14	11.02	294.34 $\pm$ 28.75	9.77	310.21 $\pm$ 31.42	10.13	308.54 $\pm$ 30.96	10.03
	700	714.59 $\pm$ 74.28	10.39	704.71 $\pm$ 68.54	9.73	706.27 $\pm$ 70.27	9.95	692.47 $\pm$ 68.21	9.85

140.62 ~ 483.54 ng/mL, 阿立哌唑的稳态血药浓度为140.83 ~ 527.65 ng/mL。详见表5。

表5 20例精神分裂症患者服药后血浆中文拉法辛和阿立哌唑的血药浓度监测结果

序号	年龄(岁)	体质量(kg)	身高(cm)	文拉法辛(ng/mL)	阿立哌唑(ng/mL)
1	36	61	173	170.54	180.57
2	24	56	170	266.13	527.65
3	27	62	166	368.24	504.22
4	31	57	169	483.54	453.11
5	37	55	173	244.33	271.64
6	29	61	175	218.21	304.21
7	20	60	176	176.47	174.12
8	40	64	170	246.37	140.83
9	27	62	171	280.37	251.73
10	37	60	169	375.64	334.88
11	40	57	165	391.65	427.55
12	25	63	177	140.62	180.94
13	33	55	168	331.67	314.67
14	34	57	167	341.52	321.45
15	43	58	172	247.34	301.64
16	37	59	175	278.61	224.17
17	29	60	171	256.97	236.27
18	27	62	174	214.37	190.25
19	31	57	166	381.34	374.24
20	36	59	168	348.21	318.94

3 讨论

本研究中建立了能同时测定血浆中文拉法辛和阿立哌唑质量浓度的LC-MS/MS法,与传统的HPLC法及单一样品检测方法^[6-7,10-11]相比,灵敏度及专属性均有提高,且缩短了分析时间。采用甲醇沉淀蛋白法处理血浆样品,与液-液萃取法^[6-7,10]、固相萃取法^[8]及乙腈沉淀蛋白^[2,5]相比,提取回收率较高,操作简便、快速,有利于节约成本。

20例精神分裂症患者给予临床常规剂量文拉法辛和阿立哌唑,达稳态时,测得文拉法辛的血药浓度为140.62 ~ 483.54 ng/mL,1例患者高于其有效血药浓度100 ~ 400 ng/mL范围^[12];测得阿立哌唑的血药浓度为140.83 ~ 527.65 ng/mL,1例患者低于其有效血药浓度150 ~ 500 ng/mL范围^[13-14],2例患者高于该浓度范围。可见,这2种药物在不同人群中存在一定的个体差异。文拉法辛联合阿立哌唑治疗精神分裂症,应监测治疗药物血药浓度,及时调整给药剂量,做到个体化用药,才能保证用药安全有效。

参考文献:

[1] 刘洁,王婷婷,刘小翠,等.阿立哌唑联合文拉法辛对精神分裂症阴性症状的治疗研究[J].精神医学杂志,2017,30(6):

446-448.

- [2] 谢焕山,卢浩扬,倪晓佳,等. HPLC-MS/MS法同时测定人血清中文拉法辛和O-去甲基文拉法辛的浓度[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(3):283-286.
- [3] SUN Y, LU X, GAI Y, et al. LC-MS/MS method for the determination of the prodrug aripiprazole lauroxil and its three metabolites in plasma and its application to in vitro biotransformation and animal pharmacokinetic studies[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2018, 1081-1082: 67-75.
- [4] WANG ST, LI Y. Development of a UPLC-MS/MS method for routine therapeutic drug monitoring of aripiprazole, amisulpride, olanzapine, paliperidone and ziprasidone with a discussion of their therapeutic reference ranges for Chinese patients[J]. Biomed Chromatogr, 2017, 31(8): 35-37.
- [5] 李好,陈连国,尤玮玮. UPLC-MS/MS同时测定大鼠血浆中美沙酮、文拉法辛及其代谢物浓度与药动学研究[J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1505-1509.
- [6] 陈晓惠,杨力博,徐敏莉,等. 液相色谱内标法临床测定阿立哌唑血药浓度[J]. 兰州大学学报(自然科学版), 2017, 53(1): 135-138.
- [7] ARDAKANI YH, FOROUMADI A, ROUINI MR. Development and validation of a rapid HPLC-fluorescence method for simultaneous determination of venlafaxine and its major metabolites in human plasma[J]. Daru J Facul Pharm, 2018, 18(2): 97-102.
- [8] PETRUCZYNIK A, WROBLEWSKI K, SZULTKA-MLYNSKA M, et al. Determination of venlafaxine, vilazodone and their main active metabolites in human serum by HPLC-DAD and HPLC-MS[J]. Acta Pol Pharm, 2017, 74(3): 765-775.
- [9] 张雪宁,张利敏,杨欣,等. 盐酸普拉克索2种含量测定方法的对比研究[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(5): 582-585.
- [10] 李晓平,张长平,吕培蕾. 液相色谱-串联质谱法同时测定人血清中5种精神类药物的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(11): 1175-1178.
- [11] 陈颖,李琰,丁青青,等. HPLC法同时测定人血清中阿立哌唑及其活性代谢物脱氢阿立哌唑浓度[J]. 解放军药学报, 2018, 34(6): 529-532.
- [12] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-2): 9-62.
- [13] HIEMKE C, BAUMANN P, BERGEMANN N, et al. AGNP精神科治疗药物监测共识指南: 2011[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10): 1193-1218.
- [14] 李光清,曾鹏杰,黄常洪. 阿立哌唑治疗精神分裂症的血药浓度与临床疗效的关系分析[J]. 湘南学院学报(医学版), 2017, 19(1): 24-26.

(收稿日期:2020-03-31)