

本文引文格式:吴冬柠,黄翔,李永洋,等.超高效液相色谱—串联质谱快速测定人血清中 14 种常见
滥用药物及神经精神类药物[J].右江民族医学院学报,2026,48(3):368-373.

【论著与临床报道】

超高效液相色谱—串联质谱快速测定人血清中

14 种常见滥用药物及神经精神类药物

吴冬柠,黄翔,李永洋,胥小丽,漆明

(广西壮族自治区脑科医院检验科,广西 柳州 545005)

摘要:目的 基于超高效液相色谱—串联质谱(UHPLC-MS/MS)法测定人血清中多种常见滥用药物/毒物及神经、精神类药物浓度的方法,以实现对甲基苯丙胺、卡马西平、氯氮平、西酞普兰等常见滥用药物/毒物及抗精神病、抗抑郁、抗癫痫药物的快速定量分析。**方法** 血清样本采用乙腈蛋白沉淀法进行前处理;色谱分离采用 C18 色谱柱(2.1 mm×150 mm,3 μm);流动相 A:0.1%甲酸和 20 mmol/L 乙酸铵水溶液,B:乙腈;等度洗脱;进样量 2 μL,流速 0.45 mL/min;质谱检测采用电喷雾离子源(ESI),多反应监测(MRM)模式进行正离子扫描;内标物为普罗地芬;总分析时长 2.5 min。同时对方法专属性、线性范围、定量下限(LLOQ)、检出限、精密度(RSD)、准确度、提取回收率和携带污染进行验证。**结果** 14 种药物在各自线性范围内线性关系良好($r>0.9960$),方法检出限为 2~7 ng/mL,LLOQ 为 10.00 ng/mL,RSD 均低于 10.00%,准确度在 92.70%~109.60%之间,平均提取回收率为 87.60%~114.84%。**结论** 本方法前处理简便、分析速度快、特异性强、灵敏度高,适用于司法鉴定中常见药/毒物及多种神经、精神科常用药物的快速定量检测。

关键词:超高效液相色谱—串联质谱;司法鉴定;滥用药物;药物监测

中图分类号:R927.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)03-0368-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.03.007

Rapid determination of 14 common abused drugs and neuropsychiatric drugs in human serum by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

WU Dongning, HUANG Xiang, LI Yongyang, XU Xiaoli, QI Ming

(Department of Laboratory Medicine, the Guangxi Zhuang Autonomous
Region Brain Hospital, Liuzhou 545005, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To establish an ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) method for determining the concentrations of various common abused drugs/toxicants and neuropsychiatric agents in human serum, and to achieve rapid quantitative analysis of common abused drugs/toxicants such as methamphetamine, carbamazepine, clozapine, and citalopram, as well as antipsychotic, antidepressant, and antiepileptic drugs. **Methods** Serum samples were pre-treated using acetonitrile protein precipitation; chromatographic separation was performed using a C18 column (2.1 mm × 150 mm, 3 μm); mobile phase A: 0.1% formic acid and 20 mmol/L ammonium acetate aqueous solution, B: acetonitrile; isocratic elution; injection volume 2 μL, flow rate 0.45 mL/min; mass spectrometry detection was performed using an electrospray ionization source (ESI) in multiple reaction monitoring (MRM) mode for positive ion scanning; the internal standard was Proadifen; total analysis time was 2.5 min. The method's specificity, linear range, lower limit of quantification(LLOQ), detection limit, precision (RSD), accuracy, extraction recovery, and carryover were validated. **Results** The linear relationship of 14 drugs within their respective linear

第一作者:吴冬柠,主管技师,研究方向:临床检验技术的开发及应用,E-mail:915996041@qq.com

通讯作者:漆明,主任技师,研究方向:临床检验技术的开发及应用,E-mail:13978087019@139.com

ranges was good ($r > 0.9960$), the method's detection limit was 2–7 ng/mL, the lower limit of LLOQ was 10.00 ng/mL, RSD was below 10.00% for all analytes, and accuracy ranged from 92.70% to 109.60%, with an average extraction recovery of 87.60%–114.84%. **Conclusion** This method is simple in pre-treatment, rapid in analysis, strong in specificity, and high in sensitivity, making it suitable for the rapid quantitative detection of common drugs/toxicants and various commonly used neuropsychiatric drugs in forensic toxicology.

Key words: ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; forensic toxicology; abused drugs; drug monitoring

血清药物浓度检测是现代精准医疗的重要组成部分,在治疗药物监测(TDM)、个体化用药指导、药物过量中毒的快速诊断以及临床毒理学中扮演着重要的角色^[1]。传统的检测方法如免疫分析法,虽操作简便快速,但存在检测范围有限、特异性差、易出现假阳性/假阴性、难以准确定量、存在交叉反应以及无法实现同时分析多种药物等局限性^[2-3]。气相色谱质谱联用(GC-MS)技术具有较高的特异性,但通常需要复杂的衍生化前处理,分析周期较长,不利于急诊应用。高效液相色谱—串联质谱技术(LC-MS/MS)凭借其出色的特异性、高灵敏度以及多组分同步定性与定量分析的优势,近年来已发展成为复杂生物样本(如血清)定量分析的金标准^[4]。尤其是超高效液相色谱—串联质谱(UHPLC-MS/MS)的联用,通过使用小粒径色谱柱,显著提升了色谱分离的效率与分析速度,可在极短时间内(2~5 min)内完成多组分的检测^[5]。目前,尽管已有文献报道了针对某一类药物的 LC-MS/MS 检测方法(如抗抑郁药^[6]或抗癫痫药^[7]),但在临床急诊或大规模筛查中,开发一种能够覆盖多类别药物、前处理简便的通用型方法显得尤为重要^[8]。本研究旨在建立一种能在 2.5 min 内同时检测人血清中 14 种药物的方法,包括甲基苯丙胺、氯胺酮、地西洋、艾司唑仑、咪达唑仑、阿普唑仑、奥沙西泮、卡马西平、氯氮平、唑吡坦、美沙酮、舍曲林、喹硫平、西酞普兰。该方法跨越多种药理类别,可为临床提供一种高效、可靠的检测工具,具有重要的实际应用价值。

1 仪器与试剂

1.1 材料与方法

1.1.1 仪器 LCMS-8040CL 高效液相色谱串联质谱仪(日本岛津);GENIUS16 型高速冷冻离心机(长沙鑫奥仪器);TD5-WS 型离心机(湖南湘仪);XH-B 型旋涡混合器(江苏康健医疗);Eppendorf Research Plus 微量移液器(德国艾本德);KH-300DE 型数控超声波清洗器(昆山超声);FA305HC 型电子分析天平(上海皓庄仪器)。

1.1.2 试剂 14 种药物标准品:甲基苯丙胺(中国食品药品检定研究院,批号:171212-202406)、氯胺酮(中国食品药品检定研究院,批号:171257-202504)、地西

泮(中国食品药品检定研究院,批号:171225-202406)、艾司唑仑(中国食品药品检定研究院,批号:171219-201604)、咪达唑仑(中国食品药品检定研究院,批号:171265-201402)、阿普唑仑(中国食品药品检定研究院,批号:171218-202306)、奥沙西泮(中国食品药品检定研究院,批号:171229-202406)、卡马西平(中国食品药品检定研究院,批号:100142-202207)、氯氮平(中国食品药品检定研究院,批号:100323-202404)、唑吡坦(中国食品药品检定研究院,批号:171258-202203)、美沙酮(中国食品药品检定研究院,批号:171243-202304)、舍曲林(中国食品药品检定研究院,批号:100702-202103)、喹硫平(中国食品药品检定研究院,批号:100815-202405)、西酞普兰(中国食品药品检定研究院,批号:100885-202504);内标物:普罗地芬(Sigma-Aldrich 化学有限公司,批号:AC1312),纯度均>98%;乙腈、甲醇、甲酸、乙酸铵(德国 Merck 公司,均为色谱纯);实验用水为去离子纯化水。

1.2 实验方法

1.2.1 色谱条件 色谱柱:岛津 C18 色谱柱(2.1 mm×150 mm, 3 μm);柱温:40 ℃;样品室温度:10 ℃;流动相:A(0.1%甲酸和 20 mmol/L 乙酸铵水溶液),B(乙腈);洗脱程序:等度洗脱 A:B=25:75,流速:0.45 mL/min;进样量:2 μL。

1.2.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子源;电离模式:正离子模式(electrospray ionization mass spectrometry, ESI+);扫描模式:多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM);毛细管电压为 3.0 KV;离子源温度 250 ℃;加热块温度 400 ℃;雾化气流速:3.0 L/min;干燥气流速:15.0 L/min;数据采集与处理采用 Labsolutions Version 5.120 软件;各化合物的定量离子对、定性离子对及质谱参数均通过优化获得。

1.2.3 溶液配制

1.2.3.1 流动相的配制 精密称取 0.77 g 乙酸铵转移至 500 mL 容量瓶中,加入 500 μL 甲酸,加水定容至刻度,超声溶解 30 min。

1.2.3.2 标准储备液与工作液 分别精密称取 14 种药物标准品粉末 10 mg,分别加甲醇置于 10 mL 容量瓶超声溶解,分别配制成 1.0 mg/mL 的储备液,分别

从 14 种标准储备液中用移液器取 100 μL 转移至 5 mL 容量瓶中,加甲醇定容至刻度配制成 20.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 14 种药物混合标准工作液。

1.2.3.3 内标储备液与工作液 精密称取普罗地芬标准品粉末 10 mg,置于 10 mL 容量瓶中用甲醇定容至刻度超声溶解,配制成浓度为 1.0 mg/mL 的储备液,从内标储备液中取 50 μL 转移至 5 mL 容量瓶中,用甲醇配制成浓度为 10.0 $\mu\text{g/mL}$ 的内标工作液,再用甲醇稀释成 200 ng/mL 作为内标工作液,所有溶液均于 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光保存备用。

1.2.4 样本前处理 含药血清:精密吸取 200 μL 血清样本于 1.5 mL 离心管中,加入 50 μL 内标,再加入 750 μL 乙腈,充分涡旋振荡混匀 5 min,离心 6 min(4 $^{\circ}\text{C}$,15 000 r/min),取 600 μL 上清液转移至进样小瓶中进行分析;空白血清:取 200 μL 空白血清于 1.5 mL EP 管中,加入 50 μL 甲醇,再加入 750 μL 乙腈,充分涡旋振荡混匀 5 min,离心 6 min(4 $^{\circ}\text{C}$,15 000 r/min),取 600 μL 上清转移至进样小瓶中进行分析。

1.2.5 方法学验证 依据相关文献^[9]对方法的专属性、线性范围与定量下限、精密度与准确度、提取回收率、最低检出限、携带污染进行系统验证。

2 验证结果

2.1 专属性 分别取 6 份不同来源的空白血清,加入 14 种混合标准工作溶液,按“1.2.4”项下含药血清处理方法处理并进样分析,记录色谱图,色谱图结果显示,14 种药物及内标与血清中内源性杂质分离良好,在出峰时间处无内源性物质干扰。典型色谱图见图 1。

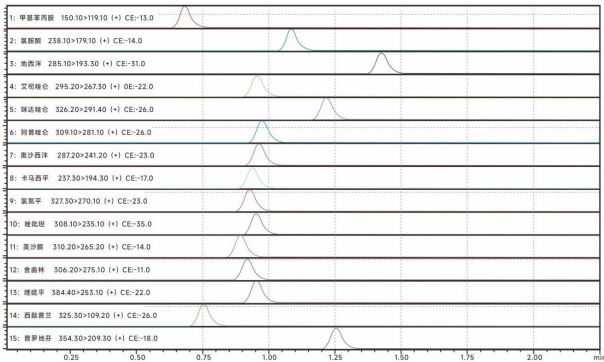


图 1 14 种药物标准及内标典型 MS 色谱图

2.2 线性范围与定量下限(lower limit of quantification, LLOQ) 取空白血清,加入含 14 种药物的混合标准工作液,涡旋混匀,配制成浓度为 10 ng/mL 、50 ng/mL 、100 ng/mL 、200 ng/mL 、500 ng/mL 、1000 ng/mL 的混合标准血清样本,按“1.2.4”项下含药血清方法处理并分析,记录各分析物及内标定量离子对的峰面积,以分析物与内标定量离子对峰面积比值为(Y)纵坐标,分析物的质量浓度为(X)横坐标进行线性回归,加权系数 $1/X^2$,得线性方程。结果表明,14 种药物在 10~1 000 ng/mL 范围内线性关系良好,相关系数(r)均 >0.99 。取标准曲线浓度最低的点(10 ng/mL)制备血清样本($n=6$),按“1.2.4”项下含药血清方法处理并分析,14 种药物在 10 ng/mL 的信噪比(S/N)均 >10 ,且准确度在 85%~115%之间,精密度 $\text{RSD}<15\%$ 。据此可确定该方法的定量下限为 10.00 ng/mL ,满足生物样品分析对灵敏度的要求。见表 1。

表 1 14 种药物的线性范围、线性方程、相关系数(r)和定量下限(LLOQ)

药物	线性范围/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	线性方程	相关系数(r)	定量下限/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
甲基苯丙胺	10~1000	$Y=0.0345575X-0.0454361$	0.99779	10
氯胺酮	10~1000	$Y=0.0359187X+0.00214966$	0.99883	10
地西洋	10~1000	$Y=0.00249421X-0.000532681$	0.99673	10
艾司唑仑	10~1000	$Y=0.000730211X-0.00331419$	0.99936	10
咪达唑仑	10~1000	$Y=0.0105627X-0.00345139$	0.99914	10
阿普唑仑	10~1000	$Y=0.00101537X-0.00249762$	0.99603	10
奥沙西洋	10~1000	$Y=0.000785228X+0.00452525$	0.99928	10
卡马西平	10~1000	$Y=0.00940389X+0.00967995$	0.99850	10
氯氮平	10~1000	$Y=0.0608508X+0.00107459$	0.99923	10
唑吡坦	10~1000	$Y=0.0766738X-0.0430180$	0.99845	10
美沙酮	10~1000	$Y=0.0828052X-0.00519944$	0.99931	10
舍曲林	10~1000	$Y=0.0123325X-0.0172060$	0.99711	10
噻硫平	10~1000	$Y=0.0345581X+0.0112208$	0.99956	10
西酞普兰	10~1000	$Y=0.0527636X-0.0437750$	0.99823	10

2.3 精密度与准确度 取空白血清,加入含 14 种药物的混合标准工作液,涡旋混匀,配制成低、中、高 3 个

不同浓度(40 ng/mL 、400 ng/mL 、800 ng/mL)的质控血清样本,每个浓度水平血清($n=6$),按“1.2.4”项下

含药血清方法处理并分析,连续测定 3 批。计算日内、日间精密度和准确度。低、中、高 3 个浓度水平的质控样品的日内精密度($n=6$)和日间精密度(连续 3 个分析批, $n=18$)的相对标准偏差(RSD)均 $<10.00\%$,准确度在 $92.70\%\sim109.60\%$ 之间,所有结果均符合生物分析方法的接受标准。见表 2。

表 2 14 种药物的精密度与准确度结果

药物	低值(40 ng/mL)		中值(400 ng/mL)		高值(800 ng/mL)	
	准确	精密	准确	精密	准确	精密
	度/%	度/%	度/%	度/%	度/%	度/%
甲基苯丙胺						
日内	102.10	2.67	102.5	4.20	104.50	1.84
日间	99.19	3.15	104.69	4.48	104.27	4.66
氯胺酮						
日内	93.60	4.38	102.20	3.15	104.20	1.13
日间	93.87	4.82	105.59	3.62	103.79	1.34
地西洋						
日内	92.90	5.11	95.80	3.88	103.00	3.49
日间	94.77	5.05	100.58	4.92	101.78	5.49
艾司唑仑						
日内	104.60	9.26	97.50	3.97	106.90	3.64
日间	102.73	6.78	100.57	6.55	105.13	4.77
咪达唑仑						
日内	94.10	1.85	104.30	3.91	105.50	2.84
日间	95.64	3.67	105.06	2.98	102.96	3.07
阿普唑仑						
日内	101.20	9.54	96.00	5.97	94.50	6.13
日间	99.19	7.34	98.67	5.28	107.01	4.65
奥沙西洋						
日内	100.10	7.53	101.00	5.82	105.90	3.44
日间	99.08	5.82	100.14	5.59	102.09	5.45
卡马西平						
日内	100.70	7.42	106.30	3.1	103.50	2.87
日间	99.93	6.77	102.09	4.14	100.96	5.31
氯氮平						
日内	96.50	2.32	105.60	2.65	105.80	2.30
日间	96.48	2.19	104.87	4.11	105.95	2.21
唑吡坦						
日内	92.70	3.65	105.10	3.06	105.20	1.20
日间	94.39	3.78	105.27	2.75	103.18	2.03
美沙酮						
日内	94.20	2.64	105.00	4.88	106.90	2.47
日间	95.79	3.42	103.69	4.77	105.96	2.12
舍曲林						
日内	100.30	4.19	104.50	3.67	102.80	1.88
日间	101.14	3.64	101.25	4.05	105.26	3.24
喹硫平						
日内	97.20	3.44	108.10	3.26	109.60	1.99
日间	97.86	4.75	105.16	3.41	104.39	4.8
西酞普兰						
日内	97.30	2.35	104.80	3.54	105.70	1.45
日间	98.47	3.86	105.98	3.50	104.97	2.41

2.4 提取回收率 取空白血清,精密加入混合标准工作溶液,配制成低、中、高 3 个浓度(50 ng/mL、500 ng/

mL、1 000 ng/mL)的血清样本($n=6$),按“1.2.4”项下空白血清方法处理并分析;用甲醇稀释混合标准溶液,配成浓度为 50 ng/mL、500 ng/mL、1 000 ng/mL 的纯标准溶液,标准溶液代替空白血清按“1.2.4”项下空白血清方法处理并分析,通过比较经提取后的血清样本峰面积与标准溶液(相当于 100%回收)峰面积的比值计算回收率。14 种药物血清样品(低、中、高 3 个浓度)回收率结果在 $87.60\%\sim114.84\%$ 之间,均符合回收率要求。见表 3。

表 3 14 种药物的回收率 ($n=6$)

药物	低值 (50 ng/mL)	中值 (500 ng/mL)	高值 (1 000 ng/mL)
甲基苯丙胺	107.98	104.03	101.77
氯胺酮	110.40	114.35	114.84
地西洋	110.96	111.90	105.56
艾司唑仑	106.02	95.07	100.77
咪达唑仑	114.77	113.73	114.81
阿普唑仑	98.18	100.22	101.73
奥沙西洋	96.56	96.57	99.81
卡马西平	87.60	97.11	101.49
氯氮平	102.04	106.69	109.95
唑吡坦	110.38	114.26	113.91
美沙酮	109.32	112.18	114.39
舍曲林	112.06	112.56	112.76
喹硫平	101.01	103.81	105.94
西酞普兰	110.97	112.97	112.33

2.5 方法最低检出限 取空白血清逐步稀释标准曲线最低点(10 ng/mL)制备样本($n=6$),按“1.2.4”项下含药血清方法处理并分析,以信噪比($S/N\geq 3$)为标准,判定 14 种药物的最低检出限(LOD)。甲基苯丙胺、氯胺酮、地西洋、艾司唑仑、咪达唑仑、阿普唑仑、奥沙西洋、卡马西平、氯氮平、唑吡坦、美沙酮、舍曲林、喹硫平、西酞普兰 14 种药物的最低检出限为 $2\sim7$ ng/mL,该方法灵敏度能满足临床中毒及司法鉴定中对痕量药物检测的需求。

2.6 携带污染 取标准曲线中浓度最高的(1 000 ng/mL)血清样品,检测高值血清样本后,再测定空白血清样本,连续检测 3 次,记录空白血清样本中待测物的峰面积,考察待测物的携带污染。以空白血清峰面积与 LLOQ 峰面积对比,结果显示,高值血清样本检测后,空白血清中各待测物均未检出明显峰面积,其响应值低于 LLOQ 峰面积的 5%,表明系统携带污染可忽略不计,满足生物样品分析方法要求。

3 讨论

本研究建立并验证了一种基于 UHPLC-MS/MS 快速检测人血清中 14 种涵盖司法鉴定中常见滥用药/毒物及神经、精神类临床常用药物的方法。本研究以血清为检测样本,避免了血浆中磷脂和抗凝剂可能带

来的离子抑制效应、基质干扰以及仪器管路堵塞风险^[10]。同时,血清中的毒/药物浓度更能直接反映其与蛋白结合达到平衡后的状态,即外周循环中的游离药物水平,与临床药效及毒性反应的相关性更直接和稳定。因此,血清也被广泛推荐为治疗药物监测(TDM)的首选基质^[11]。同时,血清样本无需抗凝处理,简化了采样流程,降低了因抗凝剂与药物相互作用导致检测偏差的风险,进一步提升了检测结果的可靠性与重复性。目前,临床实验室常用的样品前处理方法主要包括液液萃取、固相萃取与蛋白沉淀法^[12]。液液萃取可获得较高的提取效率和净化度,但其操作步骤繁琐、有机溶剂消耗量大、易发生乳化且难以实现自动化,不利于高通量和急诊应用^[13]。固相萃取选择性高、净化能力强,能有效去除磷脂等基质干扰,样品回收率高,可重复性,易于自动化^[14],但耗材成本较高,操作步骤繁琐,且方法开发复杂,限制了其在常规快速筛查中的普及。相比之下,蛋白沉淀法虽净化能力较差但操作简便、快速、成本低廉、样本分析通量高^[15],已成为临床大批量样本快速处理的首选方案。本研究前处理采用蛋白沉淀法,仅需一步乙腈蛋白沉淀,操作简便快捷,整个流程可在 15 min 内完成,该方法回收率稳定(87.60%~114.84%)。相较于甲醇,乙腈具有更强的蛋白沉淀能力,能更彻底地去除血清中的蛋白质和磷脂,显著降低基质效应对质谱检测的干扰。此外,乙腈沉淀后上清液的黏度较低,更有利于色谱柱的长期稳定性与质谱离子化效率。本研究选择的沉淀剂比例为乙腈:血清为 4:1(体积比),该比例在保证高回收率的同时,能更大程度减少内源性物质干扰,尤其适用于高通量、多组分、宽线性范围的药物同步检测^[16]。本方法在线性范围(10.00~1 000.00 ng/mL)、灵敏度(LLOQ 为 10.00 ng/mL)、精密度(RSD<10.00%)、准确度(92.70%~109.60%)及回收率(87.60%~114.84%)等方面均符合国内外生物样品分析指南的要求^[17],在 2.5 min 内完成检测。在定量策略上,本研究采用普罗地芬作为通用内标物^[18]。该化合物是一种 CYP450 酶抑制剂,不存在于常规治疗患者的血清中,能够提供洁净的色谱基线,有效避免内源性物质的干扰。普罗地芬不仅化学性质稳定、在 ESI+ 模式下响应良好,能有效追踪并校正 14 种目标物在样本前处理及离子化过程中的变异,其作为单一、通用的内标物使用,避免了使用多种同位素内标带来的高成本,在保证方法准确度与精密度的同时,显著降低了分析成本^[19-20]。普罗地芬的保留时间适中,与多数目标药物分离良好,避免了峰重叠干扰,进一步保障了定量准确性。

近年虽有采用 LC-MS/MS 进行单药检测^[21]或多

药联检的方法报道,但多数色谱运行时间超过 5 min^[22-23]。本研究通过优化色谱梯度与质谱条件,采用等度洗脱模式,在 2.5 min 内实现了 14 种理化性质差异较大的目标物及内标物的基线分离与准确定量。相较于传统梯度洗脱 LC-MS/MS 方法通常需要的 10~20 min 分析时间,本方法效率提升了 4~8 倍。本方法一次性涵盖了兴奋剂(甲基苯丙胺),麻醉剂(氯胺酮、美沙酮),苯二氮䓬类药物(地西洋、艾司唑仑等),第二代抗精神病药(氯氮平、喹硫平),抗抑郁药(西酞普兰、舍曲林)及抗癫痫药(卡马西平)等多种结构迥异的化合物。MRM 检测模式有效避免了免疫分析法中常见的交叉反应问题,确保了定性的准确性和定量的可靠性。为司法检案的快速初筛、临床急诊中毒检测以及大规模样本 TDM 提供了高效技术支持。

综上,本方法整合了 UHPLC-MS/MS 在分析速度与多组分检测能力上的优势,在基质选择、内标应用、前处理方法、分析速度等方面均进行了系统优化,兼具快速、灵敏、高通量的特点,能够满足司法鉴定领域的快速毒物筛查和临床 TDM 的双重需求。同时,本检测方案也为多药治疗监测与急诊中毒诊断提供了高效可靠的技术解决方案,具有重要的实际应用与推广价值。

参考文献:

- [1] VICTORIA ZHANG Y, GARG U. Mass spectrometry in clinical laboratory: applications in therapeutic drug monitoring and toxicology[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2737: 1-13.
- [2] AYALA J, KERRIGAN S. Comparison of a comprehensive liquid chromatography-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS) screen in whole blood with conventional immunoassay-based techniques[J]. *J Anal Toxicol*, 2025, 49(9): 655-663.
- [3] ROSSI B, FRENI F, VIGNALI C, et al. Comparison of two immunoassay screening methods and a LC-MS/MS in detecting traditional and designer benzodiazepines in urine[J]. *Molecules*, 2021, 27(1): 112.
- [4] D'OVIDIO C, LOCATELLI M, PERRUCCI M, et al. LC-MS/MS application in pharmacotoxicological field: current state and new applications[J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2127.
- [5] ALANAZI S. Recent advances in liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) applications in biological and applied sciences[J]. *Anal Sci Adv*, 2025, 6(1): e70024.
- [6] DEGREEF M, VAN NUIJS ALN, MAUDENS K E. Validation of a simple, fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantifi-

cation of 40 antidepressant drugs or their metabolites in plasma[J]. Clin Chim Acta,2018,485:243-257.

[7] DAI J,GAO L H,PENG F D,et al. Simultaneous determination of twelve antiepileptic drugs in serum by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chin J Chromatogr, 2020, 38(8): 900-905.

[8] GALLARDO E,BARROSO M,CONCHEIRO-GUISAN M,et al. Editorial:current analytical trends in drug testing in clinical and forensic toxicology[J]. Front Chem, 2021, 9:673397.

[9] 中国医师协会检验医师分会临床质谱检验医学专业委员会. 液相色谱串联质谱临床检测方法的开发与验证[J]. 检验医学, 2019, 34(3): 189-196.

[10] 陈鹏. 气质联用和液质联用中基质效应研究进展[J]. 天津药学, 2020, 32(4): 67-72.

[11] TUZIMSKI T,PETRUCZYNIK A. Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drugs monitoring (TDM)[J]. Molecules, 2020, 25(17): 4026.

[12] YAO JST,LADNER Y,AMIN N'C,et al. Salting-out assisted liquid-liquid extraction (SALLE): Principle, optimization, and applications in blood sample analysis[J]. J Pharm Biomed Anal, 2025, 257: 116720.

[13] 董金材,曾麟栖,王曦,等. 生物样品前处理技术在药动学研究中的应用进展[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(1): 110-117.

[14] SALVE S,BAHIRAM Y,JADHAV A,et al. Nanoplat-form-integrated miniaturized solid-phase extraction techniques:a critical review[J]. Crit Rev Anal Chem, 2023, 53(1): 46-68.

[15] AN GH,BACH T,ABDALLAH I,et al. Aspects of matrix and analyte effects in clinical pharmacokinetic sample analyses using LC-ESI/MS/MS - Two case examples [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 183: 113135.

[16] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会,中国优生优育协会精准检验工委,天津药理学会,等. 精神类药物 LC-MS/MS 检测标准化方法学的建立与临床应用专家共识[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(6): 641-647, 651.

[17] 张相林,缪丽燕,陈文倩. 治疗药物监测工作规范专家共识(2019 版)[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8): 897-898, 902.

[18] GIORGETTI A,BARONE R,PELLETTI G,et al. Development and validation of a rapid LC-MS/MS method for the detection of 182 novel psychoactive substances in whole blood[J]. Drug Test Anal, 2022, 14(2): 202-223.

[19] DE NICOLÒA,CANTÙ M,D'AVOLIO A. Matrix effect management in liquid chromatography mass spectrometry: the internal standard normalized matrix effect [J]. Bioanalysis, 2017, 9(14): 1093-1105.

[20] BANNO A. Investigation of matrix effects by crops and their compensation methods in a multiresidue analysis using LC-MS/MS[J]. J Pestic Sci, 2025, 50(4): 155-167.

[21] 王磊,周枫叶,姜春菲,等. HPLC-MS/MS 法测定白血病患者血浆伊马替尼与达沙替尼浓度[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(1): 128-131.

[22] KOLLER D,ZUBIAUR P,SAIZ-RODRÍGUEZ M,et al. Simultaneous determination of six antipsychotics, two of their metabolites and caffeine in human plasma by LC-MS/MS using a phospholipid-removal microelution-solid phase extraction method for sample preparation[J]. Talanta, 2019, 198: 159-168.

[23] JIN W F,WANG J H,CHEN S Z,et al. UPLC-MS/MS determination of 71 neuropsychotropic drugs in human serum[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e32274.

收稿日期: 2025-12-23; 修回日期: 2026-03-05
(本文编辑 覃黎黎)