

[论著]

LC-MS/MS 法测定产妇乳汁中舒芬太尼的浓度*

林红^{1**} 高芳芳² 黄秀旺³ 黄仰发⁴¹(福建省食品药品质量检验研究院, 福建, 350001)²(福建中医药大学, 福建, 350122)³(福建医科大学公共技术中心, 福建, 350108)⁴(福建医科大学附属协和医院, 福建, 350001)

摘要 目的: 测定产妇经静脉输注泵给予舒芬太尼的镇痛期间和镇痛结束后不同时间点的乳汁药物浓度, 为临床产后镇痛过程中的母乳喂养安全性研究提供测定方法与参考。方法: 采用梯度洗脱, ESI 离子源, 使用正离子模式, 多反应离子监测(MRM)液-液萃取法, 加入正己烷和乙酸乙酯(1:9, V/V)提取。结果: 在 3.2-400 pg·mL⁻¹ 的线性关系良好($R^2=0.998$), 定量下限为 3.2 pg·mL⁻¹, 提取回收率在 83.1%-100.7%。样品测得的最低浓度(停药 22 h)为 4.75 pg·mL⁻¹, 最高浓度(用药 31 h)为 196.74 pg·mL⁻¹。持续镇痛 24 h 后, 药物浓度在 27.19-196.74 pg·mL⁻¹ 之间; 停药后 2-20 h, 乳汁中的药物浓度在 7.88-21.58 pg·mL⁻¹ 之间, 停药超过 20 h 的药物浓度在 4.75-19.22 pg·mL⁻¹ 之间。结论: 建立 LC-MS/MS 法检测, 灵敏度高、速度快、操作简单、抗干扰能力强, 可准确测定乳汁中微量的舒芬太尼药物浓度。

关键词 舒芬太尼; 乳汁药物浓度; LC-MS/MS

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.01.005

中图分类号 R917

Determination of the sufentanil in parturient women breast milk by LC-MS/MS

LIN Hong¹, GAO Fangfang², HUANG Xiuwang³, HUANG Yangfa⁴¹(Fujian Institute for Food and Drug Quality Control, Fujian, 350001, China)²(Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian, 350122, China)³(Core Facility of Fujian Medical University, Fujian, 350108, China)⁴(Fujian Medical University Union Hospital, Fujian, 350001, China)

Abstract *Objective:* Determination of sufentanil in parturient women breast milk in different time points during the administration of the analgesic drug sufentanil via the IV infusion pump in order to determine whether the breastfeeding after clinical anesthetic or analgesic administration has an effect on the infant and provide a method for the further study. *Methods:* Linear gradient was applied and ESI source was operated in positive ion mode. Liquid-liquid extraction was used with n-hexane ethyl acetate(1:9, V/V). *Results:* Over the concentration range of 3.2-400 pg·mL⁻¹ was linear, and the correlation coefficient(r^2) were greater than 0.998. The lower limit of quantification (LLOQ) was 3.2pg·mL⁻¹. The extraction recovery of sufentanil was more than 83.1%-100.7%. The lowest concentration (22 h after drug withdrawal) was 4.75 pg·mL⁻¹, and the highest concentration (31 h after analgesia) was 196.74 pg·mL⁻¹. After continuous analgesia for more than 24 h, the drug concentration was 27.19-196.74 pg·mL⁻¹. The drug concentration(2-20 h after drug withdrawal) in the milk was between 7.88-21.58 pg·mL⁻¹ and it was 4.75-19.22 pg·mL⁻¹ when drug withdrawal for more

* 福建省卫计委青年项目(2015-1-36)

** 通信作者: E-mail: 1021630738@qq.com

than 20 h. **Conclusion:** The method was sensitive, rapid and accurate, which can be applied to analysis the low concentration of sufentanil in human breast milk.

Keywords Sufentanil; concentration in breast milk; LC-MS/MS

随着社会的发展,母乳喂养已被越来越多人关心和支持。WHO与联合国儿童基金会提倡6个月内的婴儿应纯母乳喂养^[1]。但在分娩后,产妇因疼痛需要使用镇痛药物时,多数人因担心药物分泌进入乳汁而对婴儿产生影响而选择不进行母乳喂养。因此,产后镇痛的母乳喂养安全性成为临床上亟需解决的问题。

研究表明^[2-3],药物转运进入乳汁的程度与药物代谢动力学相关。新生儿的胃肠道和肝肾代谢功能尚未发育完全^[4],肝药酶系统不稳定,若乳汁中的药物达到一定浓度,可能会使婴儿产生不良反应,甚至引起严重后果^[5]。

在产科镇痛中的无痛分娩、剖宫产术后镇痛、哺乳术后镇痛等临床领域,舒芬太尼已广泛应用,其属苯基哌啶类药物,镇痛效力比芬太尼强5-10倍,比吗啡强300-400倍^[6-8],但也存在呕吐、瘙痒、呼吸抑制等不良反应。有相关报道称,哺乳期妇女使用 β -受体阻滞剂阿替洛尔和醋丁洛尔后,乳汁中的药物可引起婴儿产生 β -受体阻滞症状(低血压,心动过缓,呼吸急促)^[9-10]。为避免类似事件发生,测定舒芬太尼用药后产妇的乳汁药物浓度具有实际临床意义。

国内关于舒芬太尼药物浓度测定的文献报道多为血浆药物浓度测定。目前,舒芬太尼的血浆药物浓度测定方法多采用UPLC-MS/MS^[11-12]、HPLC-MS/MS^[13-14]、LC-MS/MS^[15-16]及GC-MS^[17]法、HPLC法^[18]等。国内关于乳汁药物分布的文献较少,其中枸橼酸芬太尼^[19]、氟比洛芬^[20]、羟氯喹^[21]等均使用高效液相色谱法进行测定。

液相色谱-质谱联用法集液相色谱的高分离能力和质谱的高灵敏度和高选择性于一体,串联质谱(MS/MS)可改善信噪比,提高分析的专一性,更适合痕量物质的测定。

本实验决定采用LC-MS/MS法来测定乳汁中舒芬太尼的药物浓度,实验结果可为日后静脉输注舒芬太尼进行产后镇痛的母乳喂养安全性问题等相关研究与检测提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器

Agilent LC 1260/QQQ6410 系统; SL02N 精密

天平; 5430R 高速冷冻离心机; RVC2-33IR CDplus 离心浓缩系统; 超纯水系统; XW-80A 旋涡混合器。

1.2 试剂与试药

甲醇、乙酸乙酯、正己烷(色谱纯, Merck 公司)、水为超纯水,由 Smart 超纯水系统制备(德国 Think-Lab 公司)。枸橼酸舒芬太尼对照品(规格: 20 mg, 批号: 171259-20060, 中国药品生物制品检定所); 枸橼酸芬太尼注射液(规格: 10 mL: 0.5 mg, 批号: 1150403, 宜昌人福药业有限公司)。

1.3 色谱条件与质谱条件

1.3.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18(2.1 × 50 mm, 3.5 μ m), 流动相为 10 mmol 甲酸铵(A)-甲醇(B) 检测梯度条件: 0→0.30 min, A: B = 50: 50; 0.30→0.31 min, A: B = 50: 50→10: 90; 3.00→3.10 min, A: B = 10: 90→50: 50; 3.1→6.5 min, A: B = 50: 50。流速为 0.2 mL · min⁻¹ 柱温为 30 °C, 进样体积为 5 μ L。

1.3.2 质谱条件 离子源为电喷雾离子源(ESI); 毛细管电压(Capillary) 3.5 kV; 雾化气压力(Nebulizer) 30.0 psi; 去溶剂气温度: 350 °C; 去溶剂气: N₂; 流速: 10 L · min⁻¹; 离子化模式: 正离子化(Positive); 扫描方式为多反应离子监测模式(MRM)。

1.4 溶液的配制

1.4.1 对照品溶液的配制 精密称取枸橼酸舒芬太尼对照品适量,置 10 mL 的干燥棕色容量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,制得浓度为 0.745 mg · mL⁻¹的单一对照品储备液。其它质量浓度的对照品用 50% 甲醇稀释储备液得到。

1.4.2 内标溶液的配制 精密量取 0.5 mg · (10 mL)⁻¹的枸橼酸芬太尼注射液 0.12 mL,置 10 mL 的干燥棕色容量瓶中,加入甲醇溶解并稀释至刻度,配置成 20 ng · mL⁻¹的储备液。其它质量浓度的内标液用 50% 甲醇稀释储备液得到。

1.5 乳汁样品前处理

采用液-液萃取法对乳汁样品进行前处理。准确吸取 200 μ L 乳汁样品于 1.5 mL 的 EP 管中,加入 0.2 ng · mL⁻¹ 芬太尼内标液 10 μ L,涡旋 1 min,再加入正己烷和乙酸乙酯(1:9, V/V) 800 μ L,涡旋 3 min 萃取,12 000 rpm 离心 10 min,取上层有机相,

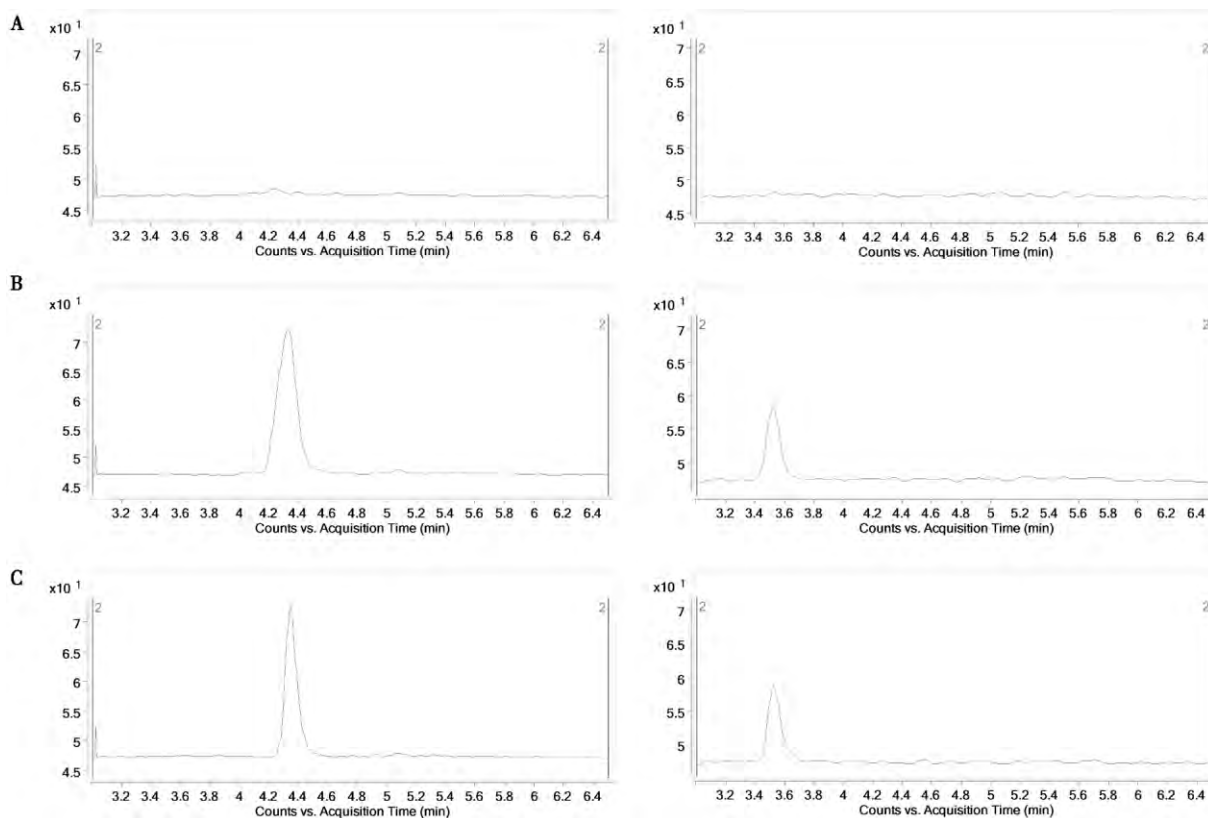
于 45 °C 真空离心浓缩 15 min, 挥去有机溶剂, 再用 100 μL 流动相复溶残渣, 吹打混匀, 涡旋 3 min, 15 000 rpm 离心 10 min, 取 80 μL 进样检测。

2 结果

2.1 方法学验证

2.1.1 方法专属性 取 6 名不同产妇的空白乳汁各 200 μL, 除不加内标外, 其余按照“1.5”项下方法进行操作, 获得空白样品代表性色谱图 A; 将一定浓度

的舒芬太尼标准液和内标液加入空白乳汁中, 按照“1.5”项下方法进行操作, 获得色谱图 B; 取待测样品(用药 48 h) 200 μL, 按照“1.5”项下方法进行操作, 获得色谱图 C。舒芬太尼和芬太尼的保留时间(RT)分别为 4.326 min 和 3.545 min, 从图中可以看出空白乳汁中内源性成分在待测成分和内标物出峰位置不会造成干扰, 无杂质峰, 专属性良好(见图 1)。



A. 空白乳汁; B. 空白乳汁中加舒芬太尼和内标芬太尼; C. 待测样品(用药 48 h) 加内标芬太尼

图 1 乳汁中舒芬太尼与芬太尼的 MRM 色谱图

2.1.2 标准曲线 通过稀释, 得到 8、4、1.6、0.8、0.32、0.16、0.064 ng · mL⁻¹ 的系列标准溶液。取 190 μL 空白乳汁, 加入 10 μL 标准溶液和 10 μL 内标溶液, 涡旋混匀, 配制含 10 pg · mL⁻¹ 内标物的系列标准样品, 浓度分别为 0、3.2、8、16、40、80、200、400 pg · mL⁻¹。按“1.5”项下方法进行操作, 记录色谱图及乳汁中待测物舒芬太尼与内标物芬太尼的峰面积记为 A_i 和 A_s。处理得到标准曲线。直线回归方程为 y = 1.007826 x + 0.019282, R² = 0.998, 表明在考察的浓度范围内线性关系良好。

2.1.3 定量下限 乳汁样品分析物的最低定量限

(LLOQ) 的响应值应为基线响应值的 5 倍以上(S/N ≥ 5)。本实验中舒芬太尼的定量下限定义为 S/N ≥ 10。取空白乳汁 190 μL, 按“1.5”项下方法进行操作, 制备 6 个独立的标准样品, 在一日内平行测定, 计算得 $\bar{x} \pm s$ 为 3.38 ± 0.08, 准确度为 105.5%, RSD 为 2.3%, 舒芬太尼的定量下限为 3.2 pg · mL⁻¹。

2.1.4 准确度与精密度 按照“2.1.2”项下的标准样品制备方法, 配制高、中、低(200、40、8 pg · mL⁻¹) 3 种浓度的加标样品, 并按照“1.5”项下的方法进行处理。每个浓度平行 5 份(n = 5), 同一日内测定, 计算准确度和日内精密度。再连续 3 d 内

同法测定 3 个分析批,计算每日样品测定方法的准确度以及日间精密度。结果表明见表 1。

表 1 舒芬太尼在乳汁中的准确度、日内、日间精密度 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

乳汁药物浓度		准确度 Accuracy/ %	日内精密度	日间精密度
Breast milk conc. of sample/ pg · mL ⁻¹	$\bar{x} \pm s$ /pg · mL ⁻¹		Intra-day precision RSD/%	Inter-day precision RSD/%
200	206.71 ± 8.09	103.4	4.2	8.7
40	38.87 ± 2.23	97.2	6.0	0.4
8	7.52 ± 0.35	94.0	5.2	6.1

2.1.5 提取回收率与基质效应 取 6 个不同产妇产的空白乳汁各 200 μL, 挥发有机相后, 在残留物中分

别加入 10 μL 对照品溶液(4、0.8、0.16 ng · mL⁻¹) 和 10 μL 内标溶液(0.2 ng · mL⁻¹), 以 80 μL 流动相溶解, 进样分析, 计算结果显示, 待测成分在高、中、低(200、40、8 pg · mL⁻¹) 的基质效应范围为 95.2% - 112.3%, 从 RSD 值可看出在不同浓度之间的样品并不存在明显差异, 符合体内药代动力学分析要求(见表 2)。

另取空白乳汁 190 μL, 按照“2.1.2”项下的标准样品制备方法, 配制高、中、低(200、40、8 pg · mL⁻¹) 3 种浓度的乳汁样品, 每个浓度平行 6 份($n=6$), 并按照“1.5”项下的方法进行处理, 进样分析计算可得出提取回收率为 75.9% - 103.3% (见表 2)。此结果表明该液-液萃取的方法较为有效。

表 2 舒芬太尼在乳汁中的提取回收率和基质效应 ($n=6$)

乳汁药物浓度 Breast milk conc. of sample/ pg · mL ⁻¹	峰面积			基质效应 Matrix effect/%	RSD/%	提取回收率 Recover/%	RSD/%
	A ₁	A ₂	A ₃				
200	1117.33	1160	928.50	96.3 ± 1.1	1.2	83.1 ± 7.2	7.7
40	242.00	239	205.33	100.3 ± 1.8	1.8	84.8 ± 1.6	7.9
8	62.75	57	63.17	110.1 ± 2.3	4.2	100.7 ± 2.6	4.2

2.1.6 稳定性试验

2.1.6.1 短期稳定性 将样品编为 A、B、C 三组。A 组按照“1.5”项下的方法进行处理测定, B 组在室温(25 °C)下放置 6 h, C 组在 4 °C 下放置 24 h。三组样品分析 RSD 分别为 7.98%、5.37% 和 8.25%。结果表明样品的短期稳定性良好。

2.1.6.2 冻融稳定性 乳汁样品 3 次反复冻融循环后, 对比结果, RSD 均小于 5.3%。

2.1.6.3 长期稳定性 同“2.1.6.1”项下制备加标样品, 每个浓度平行 5 份($n=5$) 在 -20 °C 下避光放置 30 d 后, 计算浓度, 样品分析 RSD 均小于 4.4%。

2.2 临床样品测定

2.2.1 镇痛方式与样品收集 仪器: 电子微量泵(ZZB-I 型); 药物: 枸橼酸舒芬太尼注射液(舒芬太尼等效剂量 50 μg, 1 mL; 75 μL, 批号 160238, EuroCept B. V Trapmans RL Ankeveen 51244), 使用前配制为 1 μg · mL⁻¹; 镇痛模式: 负荷剂量 5 mL, 维持剂量 1 mL · (kg · d)⁻¹, 持续给药 72 h。

选择福建医科大学附属协和医院妇产科 11 名

健康产妇(编号 A ~ K), 剖宫产术后以电子微量泵静脉输注舒芬太尼进行镇痛。从产妇分泌初乳开始收集样品, 在镇痛期间和镇痛结束后的不同时间点取样, 每次至少 1 mL, 分装于 1.5 mL EP 管中, 标记并密封后放置于 -80 °C 保存, 待样品收齐后一并测定。

2.2.2 样品测定结果 取乳汁样品, 于室温下融化, 按照“1.5”项下方法进行处理, 并进样测定, 根据当日随行标准曲线, 计算出样品的浓度。结果见表 3, 样品测得的最低浓度(停药 22 h) 为 4.75 pg · mL⁻¹, 最高浓度(用药 31 h) 为 196.74 pg · mL⁻¹。持续镇痛 24 h 后, 乳汁的药物浓度基本维持在稳态, 但在不同个体间的稳态浓度有较大差异, 药物浓度在 27.19 - 196.74 pg · mL⁻¹ 之间; 停药后 2 - 20 h 乳汁中的药物浓度明显下降(7.88 - 21.58 pg · mL⁻¹), 停药超过 20 h 的药物浓度在 4.75 - 19.22 pg · mL⁻¹ 之间。根据文献^[22-23], 保持新生儿(0 - 1 月) 血液动力稳定的血药浓度为 2.51 ng · mL⁻¹, V_{dss} 为 4.15 L · kg⁻¹。临床上婴儿每天吮吸母乳约 700 mL^[24], 以最高浓度 196.74 pg · mL⁻¹ 计算,

体重为 3 kg 的婴儿一天摄取的总药量为 137.41 ng,血药浓度为 $0.011 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,占有效血药浓度的 0.4%。

表 3 用药/停药不同时间的乳汁药物浓度

样品名	用药时长/ h	浓度/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	停药时长/ h	浓度/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$
A	56	48.53	2	17.21
	68	47.00	5	11.68
	71	57.60	14	11.65
	74	48.02	17	8.91
	77	43.54	20	7.88
B	31	196.74	23	19.22
	52	71.04		
	74	80.08		
C	48	39.35	4	15.86
			12	6.87
D	53	27.19	0.25	36.10
			25	5.42
E	73	47.84	22	4.75
F	46	167.20	4	21.58
G	23	55.94		
	45	85.60		
H	44	33.36		
I	51	85.32		
J	72	76.65		
K	72	107.22		

3 讨论

3.1 乳汁样品提取方法

通常样品处理主要是为了提高回收率^[25-26]、降低基质效应^[27-28]。采用液-液萃取法,经过对比多种提取溶剂,确定乳汁样品以乙酸乙酯-正己烷(9:1, V/V)进行提取处理。

3.2 测定结果分析

在试验过程中,由于采集时间不同,加之个体用药剂量差异、乳汁分泌量差异、药物分布和代谢速率不同等因素的影响,个体间的舒芬太尼稳态的乳汁药物浓度具有一定差异(27.19-196.74 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)。临床上,初乳通常在分娩完成 24 h 之后开始分泌,则用药后 24 h 方可顺利取样,因此实验中镇痛期间的首个取样点多为用药 24 h 之后。舒芬太尼静脉输注的消除半衰期为 160 min,药物在达峰值后的 5 个半衰期后,血药浓度可降至峰值的 3%,测定结果显示,乳汁药物浓度也极微量,因此哺乳期妇女可在停药 5 个半衰期后(13.3 h)恢复哺乳。为解决镇痛过程的母乳喂养安全问题,后期研究还需要足够的实验样本,样品采集测定后,可通过药代动力学软件计算乳汁中的药-时曲线,计算得到当前镇痛程序下新生儿每日经母乳摄入的药量,并计算出新生儿经由母乳摄入药物量占乳母摄入量的百分比^[29],进而解决镇痛期间的哺乳安全性问题,并为临床用药提供新的参考指标。

4 参考文献

- [1] 盛夕曼,洪静芳,王维利,等. 社区初产妇母乳喂养自我效能调查及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(2): 191-195.
- [2] 孙冬黎,郑彩虹. 妊娠期和哺乳期抗乙型肝炎药物治疗的安全性[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(11): 1635-1642.
- [3] 王拢拢,杨锐. 哺乳期抗甲状腺药物的选择和应用[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(3): 182-184.
- [4] Berlin CM,Brigge EJ. Prediction concentrations in human skim milk from plasma protein binding and acid-base characteristics [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 25: 495-503.
- [5] 谭小平,丁也,郭阳,等. 拉莫三嗪在产后早期癫痫女性乳汁中的分泌特点及母乳喂养安全性评价[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(9): 1043-1047.
- [6] Niemegeers CJ, Schellekens KH, Van Bever WF, et al. Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs. [J]. Arzneimittel - Forschung, 2014, 26(8): 1551-1556.
- [7] Minkowitz HS. A review of sufentanil and the sufentanil sublingual tablet system for acute moderate to severe pain [J]. Pain Manag, 2015, 5: 237-250.
- [8] Weldon ST, Perry DF, Cork RC, et al. Detection of pictogram levels of sufentanil by capillary gas chromatography [J]. Anesthesiology, 2015, 63: 684-687.

- [9] Boutroy MJ, Bianchetti G, Dubruc C, et al. To nurse when receiving acebutolol: is it dangerous for the neonate? [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1986, 30(6): 737-739.
- [10] Schimmel MS, Eidelman AJ, Wilschanski MA, et al. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding [J]. J Pediatr, 2016, 114: 476-478.
- [11] 王娇, 孙佳, 赵来刚, 等. UPLC-MS/MS 测定新生儿和产妇血浆中罗哌卡因和舒芬太尼 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(01): 57-62.
- [12] 梁李丽. UPLC-MS/MS 法测定人血浆中舒芬太尼浓度及舒芬太尼靶控输注系统准确性评估 [D]. 南方医科大学, 2011.
- [13] 曾晓晖. HPLC/MS/MS 法测定人血浆中舒芬太尼的血药浓度 [C]//广东省药学会. 2010 年广东省药师周大会论文集. 广州: 广东省药学会, 2011: 1.
- [14] 盛晓燕. HPLC-MS/MS 测定舒芬太尼血药浓度及其群体药动学研究 [C]//中国药学会. 2010 施慧达杯第十届全国青年药理学工作者最新科研成果交流会论文集. 北京: 中国药学会, 2010: 11.
- [15] 刘维, 熊歆, 张现化, 等. 液质联用法检测人血浆中舒芬太尼浓度 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(9): 825-827 + 831.
- [16] 曾晓晖, 石磊, 赵树进, 等. LC-MS/MS 法测定人血浆中舒芬太尼的血药浓度 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 19(2): 93-96.
- [17] 王彩云, 谷日旭, 王玲. GC/MS 法测定血液中芬太尼浓度 [J]. 中国卫生检验杂志, 2005(8): 951.
- [18] 时捷, 车振勇, 倪天军, 等. 高效液相色谱法检测舒芬太尼在硬脊膜外腔分娩镇痛中对新生儿的安全性 [J]. 上海医学, 2016, 39(10): 621-624.
- [19] 陈凤英, 汪凤梅, 国强, 等. 高效液相色谱法测定人乳汁中枸橼酸芬太尼浓度 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(13): 1022-1024.
- [20] 肖仲祥, 王晓燕, 郑海燕, 等. 高效液相色谱法测定乳汁和血浆中的氟比洛芬浓度 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(22): 2255-2258.
- [21] 刘容吉, 张乐嘉, 付强, 等. 高效液相色谱法测定人乳汁中羟氯喹浓度 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 23-26.
- [22] 段世明. 舒芬太尼临床药代动力学研究 [J]. 国外医学. 麻醉学与复苏分册, 1993(3): 135-137.
- [23] 肖彬, 张兴安, 施冲. 舒芬太尼临床药动学研究及应用 [J]. 中国现代应用药学, 2008(4): 298-301.
- [24] 于晶晶. 药物排入乳汁及婴儿摄入量 [J]. 湖州师范学院学报, 2001(6): 69-71.
- [25] Wen J, Qiao Y, Yang J, et al. UPLC-MS/MS determination of paeoniflorin, naringin, after oral administration of Si-Ni-San decoction [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 66(6): 271-277.
- [26] Chen L, Liu L, Zhu W, et al. Comparative pharmacokinetic studies of peimine and peiminine in rat plasma by LC-MS/MS after oral administration of Fritillaria thunbergii Miq. and Fritillaria thunbergii Miq. - Glycyrrhiza uralensis Fisch. couple extract [J]. Pharmazie, 2011, 66(9): 684-689.
- [27] Dams R, Huestis MA, Lambert WE, et al. Matrix effect in bio-analysis of illicit drugs with LC-MS/MS: influence of ionization type, sample preparation, and bio fluid [J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2003, 14(11): 1290-1294.
- [28] Ferreira-Vera C, Priego-Capote F, Luque de Castro MD. Comparison of sample preparation approaches for phospholipids profiling in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2012, 1240(11): 21-28.
- [29] Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk: Clinical pharmacokinetic considerations [J]. Clin Pharmacokinetic, 1988, 14: 217-240.

收稿日期: 2019-01-11

修回日期: 2019-02-03