

COVID-19 疫情常态化防控下加热灭活处理血液标本对非典型抗精神病药治疗药物监测的影响

倪晓佳, 卢浩扬, 王占璋, 胡晋卿, 谢焕山, 尚德为, 温预关^{*}(广州医科大学附属脑科医院药学部, 广东省精神疾病转化医学工程技术研究中心, 广州 510370)

摘要: 目的 研究加热灭活处理血液样本对非典型抗精神病药治疗药物监测的影响。方法 血清样本采用 56 °C 加热 30 min 进行灭活。使用蛋白沉淀法处理样本, 采用高效液相色谱-串联质谱法测定样本中利培酮、帕利哌酮(9-OH 利培酮)、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和氨磺必利的浓度, 分别考察灭活后样品的基质效应、准确度和精密度。收集临床样本, 采用配对 *t* 检验, 比较临床样本灭活前后目标物浓度差异。结果 血清样本经灭活处理后, 6 个目标物低、中、高浓度水平内标归一化基质因子 RSD 均 <15%, 批内及批间准确度在 ±15% 内, 批内及批间精密度均 <15%。临床样品利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑灭活前后浓度无显著差异; 氨磺必利灭活前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑的血液标本可用 56 °C 加热 30 min 进行灭活后测定, 而氨磺必利加热灭活处理后样本中浓度显著增加, 该方法不适用其治疗药物监测。

关键词: 新型冠状病毒; 加热灭活; 治疗药物监测; 非典型抗精神病药物

中图分类号: R971+.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)21-2683-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.21.009

引用本文: 倪晓佳, 卢浩扬, 王占璋, 等. COVID-19 疫情常态化防控下加热灭活处理血液标本对非典型抗精神病药治疗药物监测的影响[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2683-2687.

Effect of Heating and Inactivating Blood Specimens on Therapeutic Drug Monitoring of Atypical Antipsychotic Drugs Under the Normalized Prevention and Control of COVID-19 Epidemic

NI Xiaojia, LU Haoyang, WANG Zhanzhang, HU Jinqing, XIE Huanshan, SHANG Dewei, WEN Yuguan^{*}
(Department of Pharmacy, The Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong Engineering Technology Research Center for Translational Medicine of Mental Disorders, Guangzhou 510370, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of heat-inactivation of blood samples on therapeutic drug monitoring (TDM) of atypical antipsychotics. **METHODS** Since plasma sample was collected, it was heated at 56 °C for 30 min, and then extracted by protein precipitation. High performance liquid chromatography tandem mass spectrometry was employed for quantification of risperidone, paliperidone(9-OH risperidone), olanzapine, quetiapine, aripiprazole and amisulpride. Matrix effects, accuracies and precisions of quality control samples after inactivation were investigated. Paired sample *t*-test was used to evaluate the difference of the concentration of the clinical samples before and after inactivation. **RESULTS** Related standard deviations(RSD) of internal standard normalized matrix factors or low, middle and high concentrations of the 6 compounds after inactivation were all less than 15%. Inter and intra batch accuracies were within ±15% and those of precisions were under 15%. No difference was found before and after inactivation for risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine and aripiprazole, while which of amisulpride was significant different ($P < 0.05$). **CONCLUSION** Heat-inactivation at 56 °C for 30 min can be applied in TDM samples containing risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine and aripiprazole, while the concentration of amisulpride is significantly increased and therefore heat-inactivation is not appropriate for samples containing amisulpride.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; heat-inactivation; therapeutic drug monitoring; atypical antipsychotics

2019 年 12 月以来, 全球陆续大面积出现新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染患者。相对 SARS

病毒, SARS-CoV-2 潜伏期较长^[1], 中位值为 7 d, 个别病例潜伏期可达 21 d。大部分感染患者最终进展为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)。目前, 国

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(2018A0303130074); 2018 年广东省卫生计生适宜技术推广项目(粤卫办函[2018]326号-18); 广东省省级科技计划项目(2019B030316001); 广州市科技计划项目创新平台建设计划(201805010009); 广州市医药卫生科技基金资助项目(20171A011267); 广州市医学重点学科建设项目(2017-2019)

作者简介: 倪晓佳, 男, 副主任药师 Tel: (020)81268052 E-mail: nxjwls@163.com ^{*}通信作者: 温预关, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (020)81268389 E-mail: wenyuguande@163.com

内疫情已得到控制,但境外输入病例时有发生,疫情防控进入常态化。COVID-19 具有高传染性,国内列入乙类传染病,按甲类管理。病毒主要传播途径为飞沫传播和接触传播,并存在气溶胶传播的可能^[2-3]。接触病毒污染的物品可能造成感染,有文献报道^[4],在感染患者的血液、尿液、粪便中可检测出 SARS-CoV-2 核酸。除环孢素、他克莫司等在红细胞中分布比例较大的药物外,治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)应用最多的样本为全血样本经离心后获取的血清或血浆。对于感染患者的血液标本,管内的 SARS-CoV-2 可在开盖的过程通过气溶胶发生传播,增加 TDM 操作人员感染风险^[5]。基于 SARS-CoV-2 潜伏期长的特殊性,潜伏期患者、无症状感染者存在漏诊可能,检验人员在标本处理过程中除了做好物理隔离防范外,如果能在不影响检测结果的前提下,对标本提前灭活处理,可在源头上降低职业暴露风险。因此,寻找合适有效的血液标本灭活手段是 COVID-19 常态化防控阶段 TDM 实验室感染防控的有效策略。

非典型抗精神病药在疗效、耐受性和安全性方面均优于第一代抗精神病药,然而不同剂量组在治疗效果与不良反应发生率上仍存在较大差异。在相同剂量下,由于并发疾病、年龄、伴随用药或其他原因,患者对药物的吸收、分布、代谢和排泄能力不同,体内药物稳态浓度的个体差异可能会>20 倍^[6]。精神疾病的治疗需长期用药,患者依从性不佳,且缺乏客观的疗效指标,因此,神经精神药理学与药物精神病学协会推荐临床应用该类药物时建议使用 TDM 进行剂量滴定和解决特殊适应证及应答不佳的问题,降低超治疗药物浓度而引发不耐受或中毒的风险^[6]。本研究选择广州医科大学附属脑科医院使用频次较高的利培酮、帕利哌酮(9-OH 利培酮)、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、氨磺必利 6 个非典型抗精神病药,按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐的灭活方案之一——56℃加热 30 min 对全血样本在离心前进行灭活处理^[7],评估标本提前加热灭活处理对非典型抗精神病药 TDM 结果的影响。对于不影响浓度测定的目标物,在未知患者是否感染 COVID-19 的情况下,可采用该法对标本进行灭活处理,以降低 TDM 操作人员因气溶胶传播导致的职业暴露风险。

1 材料与方法

1.1 仪器

1200 高效液相色谱仪、G6410 三重四极杆串联质谱仪(美国 Agilent 公司);SHZ-A 水浴恒温箱(上海龙跃仪器设备有限公司);5424 高速离心机(德国 Eppendorf 公司);BT25S 电子分析天平(德国 Sartorius 公司);Milli-Q 超纯水纯化系统(美国 Millipore 公司)。

1.2 试剂

利培酮(批号:100570-201403;含量:99.9%)、奥氮平(批号:100948-200801;含量:99.9%)、富马酸喹硫平(批号:100815-201603;含量:99.8%)、阿立哌唑(批号:100776-201302;含量:99.9%)均购自中国食品药品检定研究院;帕利哌酮(批号:3-SCC-106-1;含量:98%)、氨磺必利(批号:1-XJZ-18-1;含量:98%)、利培酮-D4(批号:3-KHI-168-3;含量:98%)、帕利哌酮-D4(批号:4-LHQ-44-1;含量:96%)、奥氮平-D3(批号:6-QFY-169-3;含量:98%)、阿立哌唑-D8(批号:10-MVI-39-4;含量:98%)、氨磺必利-D5(批号:2-AMC-124-4;含量:98%)均购自加拿大 Toronto Research Chemicals 公司;甲醇、乙腈(色谱纯,默克公司);甲酸铵(质谱级,Fluka 公司);水为超纯水。

1.3 色谱和质谱条件

使用实验室已建立并确证的 HPLC-MS/MS 方法^[8-9]。色谱柱: Eclipse XDB C₁₈(4.6 mm×50 mm, 1.8 μm);流动相: 乙腈:75%甲醇(含 5 mmol·L⁻¹ 甲酸铵)=1:1;流速: 0.5 mL·min⁻¹;柱温: 35℃;进样量: 2 μL。选择电喷雾离子(ESI)源,正离子模式,干燥气温度: 350℃;流速: 10 L·min⁻¹;雾化气压力: 344.75 kPa;毛细管电压: 4 000 eV。采用多反应监测,目标物离子对及相应条件见表 1。

1.4 含药血清样品制备

分别称取利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑、氨磺必利适量,用甲醇溶解制备成浓度为 1 mg·mL⁻¹ 的储备液,再用 50%甲醇稀释为标准曲线和质控工作液。吸取 95 μL 空白血清加入 5 μL 工作液涡旋混匀获得含药血清样品。利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和氨磺必利治疗窗^[6]分别为 20~60, 20~60, 20~80, 100~500, 150~500, 200~500 ng·mL⁻¹, 预警值分别为 120, 120, 150, 1 000, 1 000, 1 000 ng·mL⁻¹。

表1 目标物检测条件汇总

Tab. 1 Summary of detection conditions of targets

目标物	母离子	子离子	驻留时间/ ms	裂解电压/ eV	碰撞能量/ eV
利培酮	411	191	100	135	25
利培酮-D4	415	195	80	135	25
帕利哌酮	427.3	207.2	90	135	28
帕利哌酮-D4	431.3	211.2	80	135	26
奥氮平	313	256	100	140	28
奥氮平-D3	316	256	80	140	28
喹硫平	384.3	253.1	80	140	20
喹硫平-D8	392.3	253.1	80	135	20
阿立哌唑	448.1	285.1	80	140	28
阿立哌唑-D8	456.1	293.1	50	140	28
氨磺必利	370.2	242.1	100	140	24
氨磺必利-D5	375.2	242.1	80	140	24

结合治疗窗、预警值、临床监测数据和仪器灵敏度设计标准曲线范围和质控浓度水平。低浓度水平选择定量下限的3倍浓度,高浓度选择定量上限75%附近,中浓度选择临床监测数据密集区间的浓度水平。结果表明,利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和氨磺必利线性范围分别为1.2~120, 1.2~120, 2~200, 10~1 000, 20~2 000, 20~2 000 ng·mL⁻¹,低浓度水平质控样本分别为3.6, 3.6, 6, 30, 60, 60 ng·mL⁻¹,中浓度水平质控样本分别为36, 36, 60, 300, 600, 600 ng·mL⁻¹,高浓度水平质控样本分别为90, 90, 150, 750, 1 500, 1 500 ng·mL⁻¹。

1.5 血清样品处理

取100 μL血清至EP管中,加入20 μL混合氘代内标溶液(利培酮-D4和帕利哌酮-D4浓度为250 ng·mL⁻¹,奥氮平-D3、喹硫平-D8、阿立哌唑-D8和氨磺必利-D5浓度为500 ng·mL⁻¹)和0.5 mL乙腈,涡旋1 min,20 000×g离心5 min,取上清液,进样分析。

1.6 基质效应考察

收集6份不同来源的空白血液标本,置56℃水浴恒温箱,加热30 min灭活处理,1 500×g离心3 min,静置30 min后各吸取95 μL空白血清,加入0.5 mL乙腈,涡旋1 min,20 000×g离心5 min,制备成空白基质后,加入5 μL工作液和20 μL混合氘代内标溶液制成基质考察样品。以去离子水代替血清,同法制得溶媒样品。以基质考察样品和溶媒样品进样获得的峰面积比值计算基质因子。通过分析物的基质因子除以内标的基质因子,

获得内标归一化基质因子,评价经灭活处理后血液标本的基质效应。

1.7 血清样本灭活处理稳定性考察

制备6批质控样本,每批低、中、高浓度水平各6个。其中3批质控样本直接按“1.5”项下方法处理,另外3批质控样本56℃水浴加热30 min灭活处理后按“1.5”项下方法处理后,进样分析测定灭活前浓度($C_{\text{灭活前}}$)和灭活后浓度($C_{\text{灭活后}}$),计算灭活回收率($C_{\text{灭活后}}/C_{\text{灭活前}}$)。

1.8 临床血液样本测定

收集广州医科大学附属脑科医院2020年3月12—14日非典型抗精神病药TDM样本156份(添加促凝剂的全血样本),包括利培酮52份、帕利哌酮35份、奥氮平59份、喹硫平24份、阿立哌唑12份和氨磺必利10份。每个血液样本分为2份,1份经56℃水浴加热30 min灭活处理后1 500×g离心3 min分离血清,1份直接离心分离血清,按“1.5”项下方法处理后进样分析。

1.9 数据统计

运用SPSS 18.0统计软件对非灭活组与灭活组检测结果进行配对 t 检验, $P<0.05$ 则认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基质效应考察结果

利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和氨磺必利6个目标物低、中、高3个浓度水平内标归一化基质因子分别在96.72%~107.69%, 95.04%~112.64%, 88.23%~109.61%, 97.63%~107.34%, 89.52%~115.05%和87.06%~112.81%,变异系数分别在1.92%~2.38%, 1.71%~4.25%, 2.45%~4.80%, 1.96%~2.36%, 4.00%~6.02%和6.31%~7.43%。基质因子的变异系数均<15%。血液样本加热灭活处理后基质效应不影响目标物测定^[10-11]。

2.2 质控样品经灭活处理稳定性考察结果

以测定值与理论值的比值计算准确度,拟合3批数据计算精密度。灭活后利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和氨磺必利6个目标物质控样本低、中、高3个浓度水平批内准确度在92.08%~109.32%,批内精密度在0.61%~5.70%;批间准确度在94.67%~107.98%,批间精密度在1.38%~4.93%。与灭活前浓度比较,灭活回收率在90.36%~101.70%,见表2。质控样品中目标物经加热灭活处理后仍保持稳定^[10-11]。

表 2 血清中非典型抗精神病药在 56 °C 加热 30 min 灭活后的稳定性($\bar{x} \pm s$, $n=18$)

Tab. 2 Stabilities of atypical antipsychotics in sera after heating with 56 °C for 30 min($\bar{x} \pm s$, $n=18$)

化合物	加入浓度/ ng·mL ⁻¹	灭活前		灭活后		灭活 回收率/%
		测定浓度/ ng·mL ⁻¹	准确度/ %	测定浓度/ ng·mL ⁻¹	准确度/ %	
帕利哌酮	3.6	3.61±0.16	100.38	3.59±0.15	99.69	99.31
	36	37.47±1.17	104.09	34.3±1.46	95.27	91.52
	90	90.02±1.21	100.02	91.55±1.69	101.72	101.70
利培酮	3.6	3.71±0.13	102.99	3.65±0.10	101.33	98.39
	36	38.05±1.18	105.68	34.38±1.32	95.49	90.36
	90	91±1.38	101.11	91.61±1.27	101.79	100.67
奥氮平	6	6.25±0.19	104.16	6.11±0.26	101.85	97.78
	60	62.57±1.71	104.29	57.89±2.32	96.49	92.52
	150	153.06±3.18	102.04	153.41±2.86	102.27	100.23
喹硫平	30	29.87±0.68	99.55	29.96±0.56	99.88	100.33
	300	316.45±7.15	105.48	287.75±14.19	95.92	90.93
	750	757.64±14.86	101.02	755.78±11.93	100.77	99.75
阿立哌唑	60	57.58±2.07	95.97	56.80±1.40	94.67	98.65
	600	643.34±17.83	107.22	630.36±15.17	105.06	97.98
	1 500	1 544.37±50.64	102.96	1 483.6±34.36	98.91	96.06
氨磺必利	60	63.37±1.59	105.62	61.46±2.07	102.43	96.98
	600	640.73±22.51	106.79	647.91±6.94	107.98	101.12
	1 500	1 533.85±43.35	102.26	1 470.81±57.75	98.05	95.89

2.3 灭活处理对血液样本影响评估结果

剔除 3 例利培酮低于定量下限的数值, 利培酮灭活后与灭活前偏差在-17.30%~12.07%, 超过±15%的样本占 2.04%(1/49); 帕利哌酮偏差在-11.10%~7.14%, 没有超过±15%的样本; 奥氮平偏差在-10.83%~21.57%, 超过±15%的样本占 1.69%(1/59); 喹硫平偏差在-7.25%~3.77%, 没有超过±15%的样本; 阿立哌唑偏差在-5.31%~6.88%, 没有超过±15%的样本; 氨磺必利偏差在-9.83%~13.67%, 没有超过±15%的样本。超过 95%的血液样本偏差在可接受范围内(±15%), 6 个品种的偏差分布箱体图, 见图 1。

采用配对 t 检验, 比较灭活组与非灭活组中各分析物浓度差异, 其中利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑浓度差异无统计学意义; 氨磺必利浓度差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 3。

加热灭活处理对利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑 5 个品种的 TDM 样本没有显著影响。不同于其他 5 个品种, 氨磺必利样本灭活处理后, 药物浓度整体呈现正偏差, 结果显著高于非灭活样品。

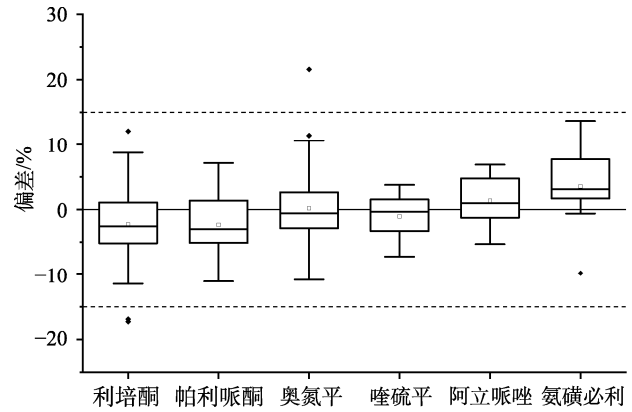


图 1 利培酮($n=49$)、帕利哌酮($n=35$)、奥氮平($n=59$)、喹硫平($n=24$)、阿立哌唑($n=12$)和氨磺必利($n=10$)灭活处理前后结果偏差分布图

Fig. 1 Bias distributions of risperidone($n=49$), paliperidone($n=35$), olanzapine($n=59$), quetiapine($n=24$), aripiprazole($n=12$) and amisulpride($n=10$) before and after inactivation

表 3 利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和氨磺必利灭活处理前后配对 t 检验结果

Tab. 3 Paired sample t -test of risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole and amisulpride concentrations before and after inactivation

化合物	t	df	P
利培酮	1.223	48*	0.227
帕利哌酮	1.529	34	0.135
奥氮平	0.188	58	0.852
喹硫平	0.755	23	0.458
阿立哌唑	-0.150	11	0.884
氨磺必利	-2.947	9	0.016

注: *有 3 份样本测定浓度低于定量下限。

Note: *There were 3 samples whose measured concentration is lower than the lower limit of quantification.

3 讨论

SARS-CoV-2 是一种传染性很强的病毒。在 COVID-19 疫情常态化防控下, TDM 检测人员作为生物样本的直接接触者, 除做好充分的物理防护外, 应寻求在不影响测定结果的前提下对标本进行灭活处理。病毒对紫外线和热敏感, 56 °C 加热 30 min, 乙醚、75%乙醇、含氯消毒剂、过氧乙酸和三氯甲烷等脂溶剂均可有效灭活病毒^[4,7]。TDM 样本属于液体标本, 相对于 56 °C 加热 30 min 灭活, 其他的灭活方式主要针对外部环境的消毒, 不适合 TDM 样本的灭活处理。血液样本经加热灭活处理后出现轻至中度溶血, 这将导致血清中的生理成分如血红蛋白、胆红素、磷脂等的增加, 可能引起分析物和内标在质谱分析过程信号强度变化, 发生基质效应的改变, 影响样品中药物的测定^[12-13]。本研究使用稳定同位素内标, 减少目

标物和内标因基质中回收率的差异而对结果测定产生的影响,消除溶血对测定的影响。

利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑血清质控样本与临床血液标本灭活前后浓度均无明显差异,而氨磺必利灭活前后血清质控样本虽无明显差异,但临床血液标本灭活后浓度总体较灭活前高,配对 t 检验前后结果有显著性差异。FDA 原研药品说明书^[14]示氨磺必利分布在红细胞中, Fisher 等^[15]对氨磺必利、阿立哌唑、氯氮平、喹硫平、利培酮、帕利哌酮、舒必利在血浆、全血和唾液中的浓度分布研究中发现,氨磺必利、阿立哌唑、氯氮平、喹硫平、利培酮、帕利哌酮和舒必利血浆浓度与全血浓度比值分别为 0.7, 1.8, 1.2, 1.5, 1.5, 1.5, 0.9, 氨磺必利、舒必利在红细胞中的分布浓度高于血浆,推测灭活后氨磺必利浓度升高是因加热灭活过程部分红细胞破裂,胞内氨磺必利分布到血清中所致。利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑 5 个品种因红细胞中的分布浓度低于血浆,加热灭活没有显著影响测定的结果。

56 °C 加热 30 min 作为 TDM 样本高效简易的灭活手段,因处理需要升温加热,处理后容易出现溶血,选择加热灭活处理需充分考察药物的理化性质、体内分布规律、样本检测条件。利培酮、帕利哌酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑不受以上因素影响,血液样本可选用该法进行灭活。氨磺必利因体内分布规律与以上各药物不同,容易受溶血影响,不适宜选用该方法。

REFERENCES

- [1] WANG Y, SHEN H, GAO W W, et al. Advances in genomics research of novel coronavirus[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(5): 525-529.
- [2] LAI C C, SHIH T P, KO W C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(3): 105924.
- [3] HUANG Y J, ZHAI Y, LIU J, et al. Practice and consideration for good clinical practice during the period of COVID-19

epidemic situation[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(7): 777-781.

- [4] HUA W H, SHENG L J, SONG L H, et al. The laboratory risk assessment and control testing 2019 novel coronavirus in biosafety class II laboratories[J]. Chin J Lab Med(中华检验医学杂志), 2020, 43(4): 373-378.
- [5] ZHOU H, HU X H, HUANG X, et al. Prevention and control strategy of therapeutic drug monitoring laboratory during the COVID-19 Epidemic[J]. Herald of Medicine(医药导报), 2020, 39(3): 330-333.
- [6] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): 9-62.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-26]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [8] NI X J, WANG Z Z, LU H Y, et al. Simultaneous determination of risperidone, 9-OH risperidone, olanzapine and quetiapine in human serum using HPLC-MS/MS[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2018, 34(1): 53-56.
- [9] NI X J, WANG Z Z, LU H Y, et al. Construction and clinical application of a screening platform for psychotropic drug using LC-MS/MS method[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 37(17): 1671-1674.
- [10] 中国药典. 四部[S]. 2015: 363-368.
- [11] ZHANG X, YAN D, GAO J, et al. Research progress of incurred sample reanalysis in bioanalysis[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015, 35(3): 383-388.
- [12] LIU X J, DU X L, HUANG J, et al. Impact of hemolysis on detection in bioanalysis and its countermeasures[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2017, 36(4): 181-185.
- [13] GUO J X, YUAN J, JI B, et al. The effect of the blood concentrations of tacrolimus after thermal inactivation during COVID-19[J]. Pharm Today(今日药理学), 2020, 30(12): 830-832.
- [14] Full prescribing information for BARHEMSYS[EB/OL]. (2020-02). Acacia Pharma Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209510s0001bl.pdf.
- [15] FISHER D S, VAN SCHALKWYK G I, SEEDAT S, et al. Plasma, oral fluid, and whole-blood distribution of antipsychotics and metabolites in clinical samples[J]. Ther Drug Monit, 2013, 35(3): 345-351.

收稿日期: 2020-07-22

(本文责编: 沈倩)