

· 研究报告 ·

HPLC-MS/MS 测定人血清中丙戊酸钠和万古霉素的浓度

段晶晶^a, 纪国文^b, 郭芷君^a, 徐 峰^a (上海市奉贤区中心医院: a. 药剂科; b. 呼吸内科, 上海 201499)

[摘要] **目的** 建立同时测定人血清中丙戊酸钠和万古霉素浓度的高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)。**方法** 以丙戊酸-d₆和卡那霉素B分别作为丙戊酸钠和万古霉素的内标,用乙腈沉淀蛋白法处理血清样品,以0.1%甲酸水溶液-乙腈为流动相进行梯度洗脱,流速为0.5 ml/min,柱温25℃,进样量4 μl,总分析时间12 min。采用电喷雾离子源进行正负离子模式监测,多反应监测模式进行定量分析。考察该方法的专属性、标准曲线、定量下限、精密度、回收率、基质效应以及稳定性。**结果** 丙戊酸钠和万古霉素分别在1~200 μg/ml和0.5~100 μg/ml范围内具有良好的线性关系,定量下限分别为1 μg/ml和0.5 μg/ml,提取回收率均达到70%以上,批间、批内精密度RSD值均小于10%,稳定性良好,无明显基质效应。**结论** 该方法操作简便、快捷、专属性好、灵敏度高、结果准确,可用于临床对两者同时进行血药浓度监测。

[关键词] 丙戊酸钠; 万古霉素; 血药浓度监测; 高效液相色谱串联质谱法

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)04-0350-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202108087

Determination of sodium valproate and vancomycin in human serum by HPLC-MS/MS

DUAN Jingjing^a, JI Guowen^b, GUO Zhijun^a, XU Feng^a (a. Department of Pharmacy; b. Department of Respiration, Shanghai fengxian Central Hospital, Shanghai 201499, China)

[Abstract] **Objective** To establish a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method for simultaneous determination of sodium valproate and vancomycin in human serum. **Methods** Valproic acid-d₆ and kanamycin B were used as the internal standard of sodium valproate and vancomycin, the serum samples were treated by acetonitrile precipitation protein method. The mobile phase was 0.1% formic acid aqueous solution-acetonitrile for gradient elution. The flow rate was 0.5 ml/min, with column temperature at 25 °C. The sample volume was 4 μl and total analysis time was 12 min. The positive and negative ion mode was monitored by electrospray ion source and the multiple reaction monitoring mode was used for quantitative analysis. The specificity, standard curve, lower limit of quantification, precision, recovery, matrix effect, and stability of the method were examined. **Results** Sodium valproate and vancomycin had good linear relationships in the range of 1 - 200 μg/ml and 0.5 - 100 μg/ml, respectively. The quantitative lower limits were 1 μg/ml and 0.5 μg/ml, respectively. The extraction recoveries were above 70%. The inter- and intra-batch precision RSD values were less than 10%. The stability was good and there was no obvious matrix effect. **Conclusion** This method is simple, quick, sensitive, specific and accurate, which could be used to simultaneously determine the concentration of sodium valproate and vancomycin in human serum.

[Key words] sodium valproate; vancomycin; blood concentration monitoring; HPLC-MS/MS

癫痫在神经科的发病率较高,仅次于脑血管疾病,患者首次发病后,经常会反复发作,彻底治愈难度大,一般需要长期服药以控制病情。在长期的抗癫痫治疗过程中,患者受到药物、气候及周围环境的影响,免疫功能下降,在治疗期间易获得院内细

菌性感染^[1]。癫痫合并耐药阳性菌感染的住院患者(尤其是ICU患者)常联合使用丙戊酸钠和万古霉素,以达到治疗效果。但丙戊酸钠治疗指数低、体内过程和疗效存在较大个体差异,其有效血药浓度范围为50~100 μg/ml,而且该药需要长期服用,易产生耐受,血药浓度相对不稳定,特别是与其他药物联用时,常发生相互作用而影响疗效^[2-3]。另外,万古霉素疗效与其血药浓度密切相关^[4],2011年美国感染病学会(IDSA)刊文指出,万古霉素的血药浓度应达到10 μg/ml以上,对于复杂、严重的感染应达到15~20 μg/ml方能起到更好的治疗效果,同

[基金项目] 上海市奉贤区科委项目(20201616);上海市卫健委青年项目(20164Y0247)

[作者简介] 段晶晶,硕士研究生,主管药师,研究方向:药物代谢动力学,Email: dj2008.ok@163.com

[通信作者] 徐 峰,博士生导师,主任药师,研究方向:药物代谢动力学,Email: andrewfxu@sina.com

时万古霉素的治疗窗相对狭窄,血药浓度过高可能导致肾功能损害及耳毒性发生。所以临床用药时需要两者进行血药浓度监测。

目前对丙戊酸钠和万古霉素进行血药浓度监测主要有高效液相色谱法和免疫分析法。采用高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)对两者进行浓度检测的文献亦有报道,但均为对其单独检测,未见对两者同时进行浓度检测的报道。本研究拟建立同时测定血清中丙戊酸钠和万古霉素浓度的HPLC-MS/MS法,并应用于两者联合用药时的血药浓度监测,该研究结果会对两者在临床的安全合理使用、节省医疗资源和减少患者医疗费用等方面起到积极作用。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent),包括 G1322A 自动脱气机, G1318B 自动调配四元泵, G1367E 自动进样器, G1316A 可调柱温箱; Agilent 6420 triple quad LC/MS, 图谱分析软件 MassHunter Workstation Software(版本号 B. 06.00); XW-80A 型旋涡混合器(原上海医科大学仪器厂); BP110S 型电子分析天平(德国 Sartorius); MIKRO12-24 型高速离心机(德国 Hettich)。

1.2 试剂

丙戊酸钠对照品、丙戊酸钠- d_6 对照品、万古霉素对照品、卡那霉素 B 对照品(European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare), 甲醇、乙腈、甲酸(质谱纯, 默克公司), 水为重蒸去离子水。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱为美国 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C_{18} (4.6 mm×100 mm, 3.5 μ m), 流速 0.5 ml/min, 柱温 25 $^{\circ}$ C, 进样量 4 μ l, 流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B), 梯度洗脱见表 1。

2.2 质谱条件

离子源为电喷雾离子化源(ESI), 用多反应监测模式(MRM)进行定量分析, 用正负离子检测模式。毛细管电压 4 000 V, 喷雾气压力 45 psi, 干燥气体流速 10 L/min, 干燥气体温度 350 $^{\circ}$ C。丙戊酸钠和内标丙戊酸钠- d_6 , 选择负离子模式检测, 离子反应对 $[M-H]^{-}$ 分别为 m/z 143 \rightarrow 143 和 m/z 149 \rightarrow 149, 碰撞能量均为 0 V, 裂解电压均为 110 V。万古霉素和内标卡那霉素 B, 选择正离子模式检测,

表 1 梯度洗脱信息

时间(t /min)	A(%)	B(%)
0~1.5	85	15
1.5~4.5	30	70
4.5~5.5	10	90
5.5~12	85	15

离子反应对 $[M+H]^{+}$ 分别为 m/z 725 \rightarrow 100 和 m/z 484 \rightarrow 324, 碰撞能量分别为 46 V 和 14 V, 裂解电压分别为 142 V 和 130 V。4 种药物的四级杆捕捉时间均为 0.2 s, 电子倍增器 300 V。

2.3 标准品溶液的配制

分别精密称取丙戊酸钠对照品和万古霉素对照品 20 mg 和 10 mg, 置于 10 ml 棕色容量瓶中, 用乙腈-水(50:50)溶液定容至刻度, 得到浓度分别为 2 000 μ g/ml 和 1 000 μ g/ml 的丙戊酸钠和万古霉素混合对照品储备液, 贮存于 4 $^{\circ}$ C 冰箱备用。配制浓度均为 100 μ g/ml 丙戊酸钠- d_6 和卡那霉素 B 内标溶液, 置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。

2.4 血清样品处理

取血清样品 200 μ l, 置于 1.5 ml 的 EP 管中, 分别加入内标丙戊酸钠- d_6 和卡那霉素 B 溶液各 20 μ l, 涡旋混匀 30 s, 加入乙腈 200 μ l, 涡旋混匀 60 s, 于室温下以 14 000 r/min 离心 5 min, 吸取上清液 300 μ l, 加入乙腈-水(50:50)溶液 500 μ l, 涡旋混匀 30 s, 进样分析, 分析时间 12 min。

3 结果

3.1 专属性

取空白血清 200 μ l 置 1.5 ml 的 EP 管中, 不加入内标溶液, 按“2.4”项下操作进样分析, 获得空白血清样品的色谱图; 将一定浓度的标准溶液及内标加入空白血清中, 依同法操作获得相应的色谱图; 另取临床血清样品, 依同法操作得色谱图。在该色谱质谱条件下得到的丙戊酸钠、万古霉素和内标物的色谱峰良好, 无明显的杂质峰干扰, 丙戊酸钠与丙戊酸钠- d_6 的保留时间均为 8.81 min, 万古霉素和卡那霉素 B 的保留时间分别为 2.82、2.24 min。结果表明, 空白血清中内源性物质不干扰丙戊酸钠和万古霉素的测定。色谱图见图 1。

3.2 标准曲线和定量下限

取空白血清 180 μ l, 加入用乙腈-水(50:50)溶液将丙戊酸钠和万古霉素混合对照品储备液逐级稀释成相应的混合对照品系列溶液, 按“2.4”项下操作法配制成血清中丙戊酸钠浓度分别为 1、2、4、10、20、100 和 200 μ g/ml, 万古霉素质量浓度分

别为 0.5、1、2、5、10、50 和 100 $\mu\text{g/ml}$ 的血清样品, 进样分析。以待测物与内标质量浓度的比值为横坐标(X), 以待测物与内标峰面积的比值为纵坐标(Y), 绘制标准曲线。用权重系数为 $1/\chi^2$ 计算线性回归方程。丙戊酸钠和万古霉素分别在 1 ~ 200 $\mu\text{g/ml}$ 和 0.5 ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ 内具有良好的线性关系, 标准曲线方程分别为 $Y=2.71X+0.003$ 和 $Y=2.83X+0.19$ (r 均 >0.999)。丙戊酸钠定量下限为 1.00 $\mu\text{g/ml}$, 方法回收率为 113.81%, RSD 为 1.64%; 万古霉素定量下限为 0.50 $\mu\text{g/ml}$, 方法回收率为 107.34%, RSD 为 4.20%。

3.3 精密性与准确度

按“3.2”项方法分别配制低、中、高 3 个浓度的丙戊酸钠(2、10 和 100 $\mu\text{g/ml}$) 和万古霉素(1、5 和 50 $\mu\text{g/ml}$) 的质控血清样品各 15 份, 分为 3 批, 每批 5 份, 并与每批的标准曲线同时进行, 按“2.4”项同法操作进样, 求得本法的精密度和准确度。结果表明, 低、中、高浓度的丙戊酸钠和万古霉素的批内、批间精密性 RSD 均小于 15%, 结果见表 2。

3.4 提取回收率和基质效应

按“3.2”项方法分别配制低、中、高 3 个浓度

的丙戊酸钠(2、10 和 100 $\mu\text{g/ml}$) 和万古霉素(1、5 和 50 $\mu\text{g/ml}$) 的质控血清样品, 按“2.4”项同法操作进样得峰面积 A_1 。另取 3 份空白血清 200 μl , 先用 200 μl 乙腈沉淀蛋白, 经 14 000 r/min , 5 min 离心沉淀后, 取 180 μl 该上清液, 加入相应浓度的丙戊酸钠与万古霉素混合标准液和内标溶液各 20 μl , 得 3 个浓度的标准样品, 进样得峰面积 A_2 。再取 3 份 180 μl 重蒸去离子水, 分别向其中加相应浓度的丙戊酸钠与万古霉素混合标准液和内标溶液各 20 μl , 得到 3 个浓度的标准样品, 进样得峰面积 A_3 。提取回收率即 $A_1/A_2 \times 100\%$, 基质效应即 $A_2/A_3 \times 100\%$ 。结果表明, 丙戊酸钠和万古霉素的基质影响均在 85% ~ 115% 之间, RSD 均小于 15%, 提取回收率平均值均达到 70% 以上, 结果见表 3。

3.5 稳定性

按“3.2”项方法分别配制低、中、高 3 个浓度的丙戊酸钠和万古霉素的质控血清样品, 考察样品经室温放置 24 h、4 $^{\circ}\text{C}$ 冷藏 24 h、反复冻融 3 次以及 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冻存 30 d 的稳定性。结果表明, 以上条件下 3 个浓度样品检测结果的 RSD 值均小于 15%。结果见表 4。

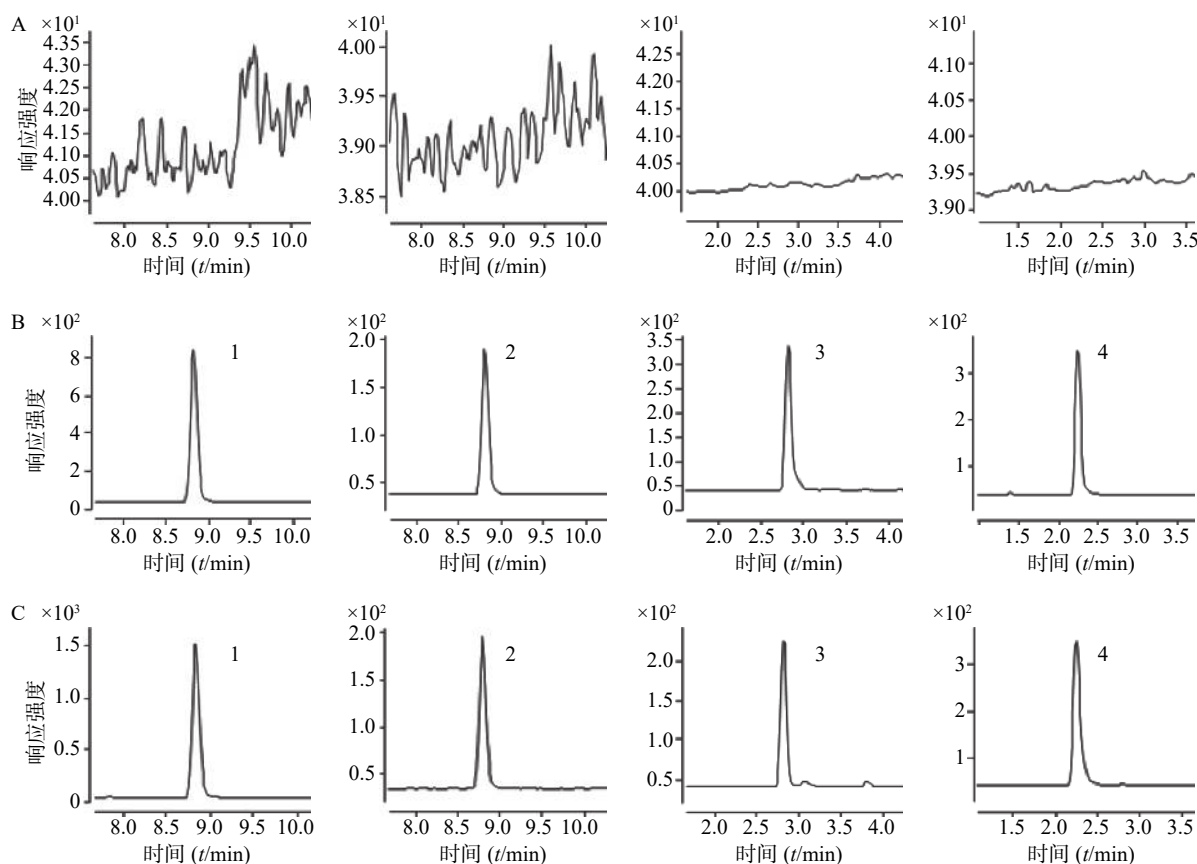


图 1 丙戊酸钠和万古霉素及内标的典型色谱图

A. 空白血清; B. 血清标准品(丙戊酸钠和万古霉素浓度分别为 20 $\mu\text{g/ml}$ 和 10 $\mu\text{g/ml}$); C. 临床样本(丙戊酸钠和万古霉素浓度分别为 55.78 $\mu\text{g/ml}$ 和 7.83 $\mu\text{g/ml}$); 1. 丙戊酸钠; 2. 丙戊酸钠- d_6 ; 3. 万古霉素; 4. 卡那霉素 B

表2 丙戊酸钠和万古霉素的精密度和准确度 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

分析物	浓度值($\mu\text{g/ml}$)		准确度 (%)	精密度RSD(%)	
	标示浓度	实测浓度		批内($n=5$)	批间($n=15$)
丙戊酸钠	2	2.06 \pm 0.09	102.78	0.87	5.05
	10	9.27 \pm 0.32	92.67	0.21	3.71
	100	99.55 \pm 1.99	99.54	0.23	2.15
万古霉素	1	1.07 \pm 0.09	106.87	7.54	9.93
	5	5.03 \pm 0.13	100.69	1.07	2.86
	50	50.64 \pm 2.49	101.28	3.54	5.32

表3 丙戊酸钠和万古霉素的基质效应与提取回收率 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

分析物	标示浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	基质效应 (%)	RSD (%)	提取回收率	RSD (%)
丙戊酸钠	2	106.60 \pm 2.95	2.77	78.23 \pm 5.39	6.89
	10	92.63 \pm 2.69	2.91	73.76 \pm 3.58	4.85
	100	92.82 \pm 1.59	1.72	75.83 \pm 3.53	4.66
万古霉素	1	96.90 \pm 1.88	1.94	71.62 \pm 7.99	11.16
	5	99.07 \pm 1.79	1.80	73.08 \pm 4.99	6.82
	50	99.19 \pm 0.84	0.85	71.23 \pm 4.87	6.84

表4 丙戊酸钠和万古霉素的稳定性 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

分析物	标示浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	25 °C放置24 h		4 °C放置24 h		反复冻融3次		-80 °C冻存30 d	
		实测浓度($\mu\text{g/ml}$)	RSD(%)	实测浓度($\mu\text{g/ml}$)	RSD(%)	实测浓度($\mu\text{g/ml}$)	RSD(%)	实测浓度($\mu\text{g/ml}$)	RSD(%)
丙戊酸钠	2	2.16 \pm 0.14	6.55	1.86 \pm 4.73	7.38	1.77 \pm 0.18	10.23	1.83 \pm 0.12	6.34
	10	10.71 \pm 0.38	3.56	10.18 \pm 0.37	4.32	8.97 \pm 0.69	7.72	9.49 \pm 0.64	6.79
	100	104.30 \pm 1.50	1.44	107.40 \pm 2.70	2.48	91.63 \pm 10.81	11.79	88.58 \pm 4.91	5.55
万古霉素	1	1.20 \pm 0.07	5.62	1.04 \pm 0.05	9.11	0.96 \pm 0.13	13.37	0.84 \pm 0.08	9.39
	5	5.43 \pm 0.31	5.63	5.03 \pm 0.25	6.51	4.78 \pm 0.43	9.06	4.59 \pm 0.34	7.51
	50	52.72 \pm 2.70	5.12	46.26 \pm 0.78	7.85	44.69 \pm 3.69	8.26	44.57 \pm 3.22	7.23

4 讨论

近年来,有报道^[5-8]使用 HPLC-MS/MS 法测定丙戊酸钠和万古霉素的血药浓度,但都是分别单独检测,对它们同时检测的 HPLC-MS/MS 法尚未见报道。目前 HPLC-MS/MS 法同时测定多种药物血药浓度的技术主要被用于测定同类药物。同类药物的理化性质相似,方法的建立更简单快速。但本实验测定的丙戊酸钠脂溶性强,而万古霉素则为水溶性药物,理化性质存在差异,方法建立难度较大。在血清样品的处理方法上,本实验考虑了包括液-液萃取法、固相萃取法及蛋白沉淀法多种处理方法,液-液萃取法及固相萃取法操作复杂,时间较长,本实验最终选择使用蛋白沉淀法。通过对比甲醇、乙腈、10% 三氯乙酸、10% 三氯乙酸-甲醇(50 : 50)等沉淀剂的蛋白沉淀效果,确定乙腈作为有机蛋白沉淀剂效果最好,此方法稳定性好,同时也避免了引入新的杂质对实验结果产生影响。另外,样本单纯经乙腈沉淀蛋白后直接进样分析,会导致万古霉素提取回收率较低,因此我们在乙腈沉淀蛋白后尝试了按不同比例加入纯化水稀释,虽然万古霉素提取回收率得到了改善,但稳定性下降且峰形较差,杂峰较多。最后尝试比较了不同比例的甲醇-水溶液和乙腈-水溶液稀释法,确定了以乙腈-水(50 : 50)溶液稀释乙腈沉淀蛋白后的提取液,不仅

提取回收率得到了提高,且稳定性良好,可以满足临床样本检测的需要。在流动相的选择上,本实验选择了 0.1% 甲酸水溶液-乙腈作为流动相,与文献报道^[5-8]使用的乙腈-20 mmol/L 乙酸铵水溶液、0.1% 甲酸水溶液-0.1% 甲酸甲醇溶液等相比,该流动相配制简单,更适合用于丙戊酸钠和万古霉素 2 种药物的同时检测,峰形较好,无拖尾现象。

在临床上,丙戊酸钠和万古霉素均为监测其血药谷浓度,采血时间相同。采用本方法对丙戊酸钠和万古霉素同时进行血药浓度监测,不仅可以避免两次抽血给患者带来的不适,提高患者依从性,同时降低了检测成本,有利于节约医疗成本,减少患者医疗支出。

【参考文献】

- [1] VEZZANI A, FUJINAMI R S, WHITE H S, et al. Infections, inflammation and epilepsy[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2): 211-234.
- [2] 周婷, 蔡建, 段晶晶, 等. 丙戊酸钠用药差错致肝损伤: 病例分析[J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(5): 466-469.
- [3] 周浚, 陈顺, 宗传峰, 等. 丙戊酸钠及其代谢产物与肝损伤的相关性分析[J]. *药学实践杂志*, 2020, 38(3): 273-276.
- [4] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(8): 561-573.

(下转第 378 页)

确保麻精药品管理的每步环节都由信息化监管。操作界面上也涵盖了病区先用基数药品导致发出与回收批号不一致的情况。考虑到每个月还需做空安瓿、废贴的月结处理,牵扯的数据量庞大,每次人工计算都需要反复核算,故在每日回收空安瓿、废贴的界面增加月结功能,有效避免人力耗时耗力的现象。

4 总结与展望

麻醉、精神药品在医院的使用率占比最高,2019年上海市开展麻醉精神药品使用及管理的专项巡查时发现:麻精药品账目不符、药品私售等问题^[9]。如何安全、合理、规范地管理麻醉、精神药品,提升“五专”管理质量是迫在眉睫的挑战。目前很多医院对麻醉精神药品的管理参差不齐,有一部分医院仍然依赖全手工或半手工半信息化的模式。我院新建的麻醉、精神药品程序无缝对接医院 HIS 系统,实现数据互通,解决了别家医院无法从电子病历中提取完整且正确信息的难题,且确保提取到的专册登记信息正确率达 100%。随着空安瓿、废贴回收的信息化建立,最终实现麻精药品的“请领→入库→医嘱出库→用药”过程的信息化的、可追溯的闭环管理。

电子化账册的实施,不仅提高了麻醉、精神药品在实际使用与管理中的安全性,且通过后台数据记载,精准追溯病人用药情况,实现药品批号效期监管,同时支持的数据上传功能,可构建大数据网络平台,为国家后台监管麻精药品提供数据支持。在提高医生、护士、药师工作效率的同时,有助于提高医疗水平和质量。自 2020 年程序上线以来,电子化账册涉及的信息化内容完全符合国家法规规定,数据准确,揭示了电子化账册对规范化管理麻醉精神药品有着重要作用。

【参考文献】

- [1] 吴丽嫦,林桂锋. 麻醉药品和第一类精神药品管理和使用的体会[J]. 中国处方药, 2016, 14(5): 27-28. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZGCF201605017&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [2] 王燕,郭伟. 我院门诊药房麻醉药品和第一类精神药品的规范化管理[J]. 中国药房, 2013, 24(37): 3501-3504. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZGYA201337018&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [3] 赵爱贤,王鹏. 麻醉药品临床管理与使用乱象分析与对策[J]. 中国药业, 2015, 24(18): 4-7. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=YYGZ201518003&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [4] 姜莹,俞佳杰,黄琦芸,等. 电子处方与事前审核干预系统在住院药房第二类精神药品管理中的应用[J]. 上海医药, 2019, 40(21): 52-54. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=SYIY201921018&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [5] 刘兰兰,张海伟,高山. 住院药房药品管理信息系统优化探索[J]. 河南医学研究, 2020, 29(18): 3355-3356. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=HNYX202018043&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [6] 国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心组织. 药事管理与法规[M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 104. <http://find.nlc.cn/search/showDocDetails?docId=-1716728845329439359&dataSource=fzdzyysj&query=%E8%8D%AF%E4%BA%8B%E7%AE%A1%E7%90%86%E4%B8%8E%E6%B3%95%E8%A7%84>
- [7] 王俊俊. 我院住院药房麻醉药品电子处方的实践与管理[J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(8): 112-113. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYYG202008060&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [8] 菅凌燕. 药品管理与使用全流程信息化建设[J]. 中华医学信息导报, 2016, 1(11): 19. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYYG202008060&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [9] 王轶波,施芳红,李浩,等. 麻醉药品和第一类精神药品电子处方建设可行性分析[J]. 中国药业, 2021, 30(11): 15-18.

【收稿日期】 2021-09-16 【修回日期】 2022-01-24

【本文编辑】 李睿旻

(上接第 353 页)

- [5] CASS R T, VILLA J S, KARR D E, et al. Rapid bioanalysis of vancomycin in serum and urine by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry using on-line sample extraction and parallel analytical columns[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2001, 15(6): 406-412.
- [6] OYAERT M, PEERSMAN N, KIEFFER D, et al. Novel LC-MS/MS method for plasma vancomycin: comparison with immunoassays and clinical impact[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 441: 63-70.
- [7] WEN D, CHEN Z, YANG C, et al. A rapid and simple HPLC-

MS/MS method for the simultaneous quantification of valproic acid and its five metabolites in human plasma and application to study pharmacokinetic interaction in Chinese epilepsy patients[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 149: 448-456.

- [8] CHENG H, LIU Z, BLUM W, et al. Quantification of valproic acid and its metabolite 2-propyl-4-pentenoic acid in human plasma using HPLC-MS/MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 850(1-2): 206-212.

【收稿日期】 2021-08-18 【修回日期】 2022-04-18

【本文编辑】 崔俐俊