

液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用

王璐璐¹, 倪坤仪¹, 戴亮² (1. 中国药科大学分析化学教研室, 南京 210038; 2. 中国药科大学药学院, 南京 210009)

关键词: 液质联用; 接口技术; 定量分析; 定性分析

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1672-2981(2006)02-0138-04

液相色谱-质谱 (LC-MS) 联用技术自 Horning 于 20 世纪 70 年代进行开创性研究工作以来, 经过 20 多年的发展已趋向成熟, 各种商品化仪器相继问世, 而且应用日益广泛, 它集液相色谱的高分离效能与质谱的强鉴定能力于一体, 对研究对象不仅有足够的灵敏度、选择性, 同时还能够给出一定的结构信息, 分析快速而且方便, 具有其他分析方法所不能比拟的优点^[1]。现在, LC-MS 正从一个研究工具过渡到成为普通的分析技术; 正从一套复杂的研究仪器变为一种检测器, 从而更易得到更多的信息, 它融合了两种分析技术的优点, 可针对性地解决带普遍性的分析问题。随着接口技术的不断发展, 液相色谱-质谱 (LC-MS) 联用技术在药物分析等领域的地位越来越重要, 分析范围更广, 并且在许多研究领域正逐渐取代经典的 GC-MS^[2]。本文简单介绍了 LC-MS 的接口技术, 着重列举了其在定性定量两大方面的应用情况。

1 LC-MS 的接口技术简介

由于液相洗脱剂的流量较气相色谱的载气要大得多, 因而液相色谱和质谱联用必须通过接口 (interface), 接口同时兼作了质谱仪的电离部分^[3], 接口和色谱仪共同组成了质谱的进样系统。因此, 接口是液质联用的关键部分。

在接口研制方面前后发展了 20 多种接口, LC-MS 采用过的接口有直接液体导入接口 (DLI)^[4]、传送带接口 (MBI)^[5]、粒子束接口 (PBI)^[6]、热喷雾接口 (TSI)^[7]、大气压离子化接口 (API)^[8]、电喷雾接口 (ESI)^[9]、音喷离子化接口 (SSI)^[10-11]、动态快原子轰击接口 (FAB)、等离子体喷雾接口 (PSP)、激光解吸离子化接口 (LD) 和基质辅助激光解吸离子化接口 (MALDI) 等, 由于有些技术都有不同方面的限制和缺陷, 其中有一些接口现在已经很少采用了, 但是它们在记载 LC-MS 的发展方面起到了里程碑的作用。表 1 中对 LC-MS 曾经采用过的几种联用技术做了简单的比较^[12]。

表 1 LC-MS 中几种接口的比较

技术	流速 (mL · min ⁻¹)	样品类型
热喷雾 (TSP)	1~2	极性水溶物如药物、代谢物
等离子体喷雾 (PSP)	0.5~2	极性小于 TSP 分析的样品
粒子束 (LINC)	0.2~1	非极性物质如农药、脂肪酸
大气压化学电离 (APCI)	0.2~2	极性物质如偶氮染料、药物
动态快原子轰击 (FAB)	0.001~0.01	极性物质如肽类
电喷雾 (ESI)	0.001~1	肽类、蛋白质、糖类、药物等

作者简介: 王璐璐, 女, 硕士研究生, 主要从事分析化学研究

1.1 API 接口

目前的 LC-MS 仪器主要采用的是大气压离子化 (atmospheric pressure ionization, API) 接口。大气压电离的出现, 成功地解决了液相色谱和质谱联用的接口问题, 使液相色谱-质谱联用逐渐发展成为成熟的技术^[13]。

大气压电离包括电喷雾电离 (ESI) 和大气压化学电离 (APCI) 两种。ESI 是一种很温和的离子化技术, 多用于极性、不挥发性、质量数较大、热不稳定的化合物, 尤其适用于生物分子聚合物的分析^[14]。ESI-MS 测定的分子质量上限为 150 ku, 具有较高的分辨率, 测量精密度可达 0.005%, 且可与液相色谱联用, 从而可对经液相色谱纯化的生物分子等直接进行质谱分析^[15]。如 Lee 等^[16]最近建立了测定盐酸地尔硫 中合成试剂 N, N-氯化二甲胺乙酯 (DMC) 的 LC-MS 法, 用阳离子 ESI 所测得的检测限低, 方法直接、简单, 适用于常规应用; 另外, Bevalot 等^[17]研究了一种 LC-ESI-MS 方法, 可定量测定运动员服用禁药后头发中的皮质激素。APCI 目前主要应用于环境分析和医药研究领域, 在分析中、低极性的小分子化合物时非常有效。如 Dost^[18]等建立了一种填充柱超临界流体色谱-大气压化学离子化质谱 (pSFC-APCI/MS) 法用来测定颠茄碱 L 提取物中的阿托品; Bakhtiar^[19]等用 LC-APCI-MS 法测定了利他林酸、吲哚洛尔、氟西汀、奥沙西洋、普萘洛尔及尼卡地平等药物的浓度。

1.2 SSI

音喷离子化 (sonic spray ionization, SSI) 接口技术是于 1994 年发展起来的新型接口技术, 它可适用于毛细管电泳-质谱联用及液相色谱-质谱联用的分析, 目前主要用于分析杀虫药和蛋白质。在这种新方法中不需要在离子源的毛细管两端施加电场, 也不需要毛细管加热, 而且在室温下进行操作, 因此非常适用于热不稳定的化合物^[10]。

有文献对 SSI 和 ESI 2 种离子化方式进行了比较^[20], 采用 ESI 和 SSI 2 种离子化方法分别测定了一组甾类化合物。实验证明, SSI 是一种比 ESI 还要温和的“软离子化”技术, SSI 接口的离子选择性要高于 ESI, 而且采用 SSI 接口产生的信号要强许多, 虽然采用 SSI 可观察到比 ESI 要明显宽的峰, 但不影响峰的对称性。

2 LC-MS 在药物分析中的应用

药物在体内要经过一个复杂的生物转化过程, 它包括药物在体内的吸收、分布、代谢转化以及母体药物及其代谢物

Tel: 13951786596

在体内的消除。对药物的代谢物而言，经过氧化、还原、水解、异构化反应的相代谢物在结构上改变较小，经过葡萄糖醛酸化、乙酰化、糖基化、硫酸化的相代谢物的结构和极性都会有较大的改变，其热稳定性也较差。一般而言，药物的相代谢物及热不稳定药物都会使分析变得困难，

此时可以考虑使用 LC-MS 分析。LC-MS 在药物分析中的应用主要在药物体内代谢过程研究、药物残留量研究、蛋白质与多肽分析、抗生素分析及中药分析等。下面主要从药物定量分析和定性分析 2 个方面来介绍 LC-MS 技术在药物分析中的应用。

2.1 药物定量分析 (见表 2)

表 2 LC-MS 法在药物定量分析中的应用

被测药物	分析方法	样品预处理	色谱条件	检测限
非洛地平 ^[21]	LC-MS/MS	L-L 萃取	柱: C ₈ 柱 (2.0 mm ×150 mm, 5 μm); MP: 醋酸铵-乙腈 (20 80, pH 6.0); 流速: 200 μL ·min ⁻¹ ; 内标: 硝苯地平	0.05 ng ·mL ⁻¹
孕三烯酮 ^[22]	LC-MS/MS	L-L 萃取	柱: Kromasil C ₁₈ 柱 (4.6 mm ×250 mm, 5 μm); MP: 甲醇-0.2% 甲酸; 流速: 1 mL ·min ⁻¹ ; 内标: RU468	0.8 ng ·mL ⁻¹
班布特罗 ^[23]	LC-MS/MS	L-L 萃取	柱: Zorbax SB C ₁₈ (2.1 mm ×150 mm, 3.5 μm); MP: 乙腈-甲醇-5 mmol ·L ⁻¹ 醋酸铵缓冲盐 (pH 2, 50 70 140); 流速: 0.2 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 瑞米芬太尼	0.05 ng ·mL ⁻¹
多潘立酮 ^[24]	LC-MS LC-DAD-MS	L-L 萃取	柱: Shimadzu VP-ODS (4.6 mm ×150 mm, 5 μm); MP: 0.5% 醋酸-甲醇 (60 40); 流速: 1.0 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 西沙必利	0.5 μg ·L ⁻¹
辛伐他汀 ^[25]	LC-MS	L-L 萃取	柱: Kromasil C ₁₈ (4.6 mm ×150 mm, 5 μm); MP: 甲醇-水 (88 12); 流速: 1.0 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 洛伐他汀	0.05 ng ·mL ⁻¹
氯雷他定 ^[26]	LC-MS LC-DAD-MS	L-L 萃取	柱: Inertsil ODS-3RP 柱 (2.1 mm ×150 mm, 5 μm); MP: 乙腈-醋酸铵缓冲液 (pH 4.0, 80 20); 流速: 0.2 mL ·min ⁻¹ ; 内标: SCH37370	0.2 ng ·mL ⁻¹
氨氯地平 ^[27]	LC-MS/MS	L-L 萃取	柱: Zorbax SB C ₁₈ (2.1 mm ×150 mm, 5 μm); MP: 乙腈-甲醇-5 mmol ·L ⁻¹ 醋酸铵缓冲盐 (pH 2, 50 70 140); 流速: 0.2 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 瑞米芬太尼	0.4 ng ·mL ⁻¹
喷他佐辛 ^[28]	LC-MS	直接进样	柱: Casis HLB cartridge 柱 (2.1 mm ×20 mm, 25 μm); MP: 水-0.09% 甲酸 + 20 mmol NH ₄ Ac-甲醇 = 乙腈; 流速: 4 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 右旋 methorphan	19.5 ng ·mL ⁻¹
放线菌素 D ^[29]	LC-MS/MS	L-L 萃取	柱: Luna C ₈ (2.0 mm ×50 mm, 3 μm); MP: 醋酸延缓冲液-甲醇 (pH 4.0, 20 35 65); 流速: 0.2 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 7-氨基放线菌素 D	1.0 ng ·mL ⁻¹
利巴韦林 ^[30]	LC-MS/MS	SPE	柱: Betasil silica 柱 (3 mm ×50 mm, 5 μm); MP: 含 0.05% 三氟乙酸的水-含 0.05% 三氟乙酸的乙腈 (5 95); 流速: 0.5 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 巴美生	10.0 ng ·mL ⁻¹
苯酰胺胍 ^[31]	LC-MS/MS	L-L 萃取	柱: Luna C ₈ (2 mm ×100 mm, 3 μm); MP: 乙腈-氨基甲酸酯 (pH 4.5, 50 50); 流速: 0.2 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 西沙必利	2.0 ng ·mL ⁻¹
尼索地平 ^[32]	LC-MS	L-L 萃取	柱: Hypersil C ₁₈ 柱 (4.6 mm ×250 mm, 5 μm); MP: 甲醇-水-醋酸 (75 25 0.1); 流速: 1.0 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 尼莫地平	0.15 ng ·mL ⁻¹
依那普利 ^[33]	LC-MS	SPE	柱: Waters Xterra TM C ₁₈ (3.9 mm ×150 mm, 5 μm); MP: 甲醇-0.1% 甲酸 (45 55); 流速: 0.8 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 阿普唑仑	0.1 ng ·mL ⁻¹
氟桂利嗪 ^[34]	LC-MS	L-L 萃取	柱: Diamonsil C ₁₈ (4.6 mm ×150 mm, 5 μm); MP: 甲醇-水 (70 30, 含 1% 甲酸); 流速: 0.4 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 桂利嗪	0.2 ng ·mL ⁻¹
奥昔布宁 ^[35]	LC-MS	L-L 萃取	柱: Kromasil C ₁₈ (4.6 mm ×250 mm, 5 μm); MP: 0.01 mol ·L ⁻¹ 乙酸铵水溶液-甲醇 (15 85); 流速: 1.0 mL ·min ⁻¹ ; 内标: 盐酸非洛普	0.2 ng ·mL ⁻¹

注: *SPE 指的是固相萃取。

以上实验的结果表明, LC-MS 应用于药物定量分析时, 日内和日间精密度均符合要求, 回收率良好, 灵敏度高, 专属性强, 准确度高, 分析周期短且前处理过程简单易行, 非常适合于体内痕量药物的分析及药物动力学等方面的研究。

LC-MS 在定量研究方面多采用选择反应监测 (SIM), 因为它具有高灵敏度、高选择性、分析快速、适用于热不稳定化合物的分析等特点。而当今的药物研制日趋低剂量, 使常规的分光检测技术难以满足复杂介质中痕量成分准确定量的要求, 并且由于近年来对药物研究的不断深入, 仅仅对其进行一般的定量研究已不能满足要求, 因此对于大多数的药物及其新剂型都需要进行药物动力学研究和体内代谢物分

析, 对更高灵敏度的分析方法需求迫切。LC-MS 通常被认为是一种很灵敏的技术, 在药物及代谢物的定量分析这一领域的应用日益广泛并趋于常规化。

2.2 药物定性分析 (见表 3)

LC-MS 在定性研究方面一般采用碰撞诱导解离 (CID) 得到多级质谱图, 然后与标准物质的多级质谱图进行比较, 通过分析对照已知化合物的色谱及质谱, 或与 LC-DAD-UV 和 LC-NMR 等分析方法相结合, 可对提取物中的已知、未知结构的成分进行定性分析。多数药物的代谢物保留了原药分子的骨架结构或一些亚结构, 因此可能进行与原药相同的裂解, 丢失一些相同的中性碎片或形成一些相同的特征离子,

表 3 LC-MS 法在药物定性分析中的应用

实验	分析方法	结果与特点
测定黏蛋白中的寡糖的排序 ^[36]	LC-ESI-MS/MS	依据发生的一级、二级和三级碎裂离子信息, 从黏蛋白分离和测定了 28 种取代寡糖的排序
分析血浆中足叶乙萘及其代谢物儿茶酚 ^[37]	LC-ESI-MS	采用 YMC ODS-AQ 柱, 以鬼臼噻吩萘为内标, 采血量很小, 尤其适合儿科患者
对大豆胚芽中的异黄酮定性分析 ^[38]	LC-ESI-MS	以少数的标样对所有结构的异黄酮进行了定性, 表明该法能够灵敏准确地解决色谱峰的定性难题
银杏内酯指纹图谱研究 ^[39]	LC-DAD-MS	鉴定和发现了白果内酯及银杏内酯 A、B、C 和一些新化合物, 其中经结构确证的两个新化合物分别被命名为银杏内酯 K 和 L
在小分子代谢物研究中的应用 ^[40]	LC-APCI-MS	用于小分子药物代谢物和排泄研究既可分析经前处理的尿样, 又可分析未经处理的尿样, 灵敏度高, 有广阔应用前景
同时检测人尿液中艾司唑仑、阿普唑仑和三唑仑 ^[41]	LC-ESI-MS/MS	待测物的二级质谱图与标准品的质谱图完全相同, 据此证明样本中含有这些药物
研究新型抗炎镇痛药 SFZ-47 及其代谢物 ^[42]	LC-ESI-MS/MS	鉴定了 SFZ-47 在警犬尿液中的 4 种代谢物, 并利用质谱解析软件, 系统分析了母体药物及其相和相代谢产物的多级质谱裂解规律
分析测定苦荞黄酮 ^[43]	LC-DAD-MS	在苦荞籽粒中发现了山奈酚, 并对苦荞中的总黄酮和其中的 4 种主要黄酮醇进行了定量
分析表阿霉素中的有关物质 ^[44]	LC-ESI-MS	从表阿霉素中分离出多个有关物质, 其中 4 个有关物质经质谱解析推导分别为表阿霉素二聚体、柔红霉素以及 2 个表阿霉素的同系物

用 MS 进行扫描, 可以迅速得到可能的代谢物, 并鉴定出结构。目前 LC-MS 在对靶药物作出定量分析的同时就可以给出其质谱图对其定性。因此将 LC-MS 应用到中药复方制剂及体内代谢物研究等领域都将有广阔的前景。

3 展望

LC-MS 是一种理想的快速分析手段, 对混合物的分析有很高的灵敏度和选择性以及广泛的适用性, 可大大缩短分析时间, 减少原材料的浪费, 并可对感兴趣的化合物进行靶分析。

近年来, 液质联用在技术及应用方面取得了很大进展。由原先只有少数专家进行研究的手段发展成为了一种常规应用的技术。目前世界各国的科学技术正以日新月异的速度飞速发展, 新技术的产生、仪器设备的更新非常快。未来分析方法学的进步将依赖于色谱分离技术及质谱检测能力的发展。定量测定、筛选和鉴定靶药物成分以及鉴别药物未知代谢物等药物分析应用无疑会进一步推动 LC-MS 联用技术的发展。

LC-MS 技术在药学研究方面的应用越来越广泛, 尤其是这几年关于应用方面的论文大量出现, 本文仅对于其中的一些应用进行了综述。可以预见在未来的一两年内, 随着 LC-MS 仪器的普及, 其应用会有更飞速的发展, 必将对我国药物研究起着很大的推动作用。

参考文献

- [1] 郭跃伟. 液相色谱/光谱(紫外、质谱及核磁共振)联用技术在中草药有效成分研究中的应用[J]. 天然药物研究与开发, 2003, 15(5): 456-461.
- [2] 庞焕, 文允镒. 质谱联用技术研究进展及其在药物分析中的最新应用[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(7): 433-435.
- [3] 赖文玲, 陈京才. 液相色谱-电喷雾电离质谱法及其应用[J]. 赣南师范学院学报, 2001, 6(6): 60-63.

- [4] Arpino Patrick J, Dawkins Bobby G, McLafferty F W. Liquid chromatography/mass spectrometry system providing continuous monitoring with nanogram sensitivity [J]. J Chromatogr Sci, 1974, 12(10): 574-580.
- [5] McFadden W H, Schwartz H L, Evans S J, et al. Direct analysis of liquid chromatographic effluents [J]. J Chromatogr, 1976, 122(2): 389-396.
- [6] Willoughby Ross C, Browner Richard F. Monodisperse aerosol generation interface for combining liquid chromatography with mass spectroscopy [J]. Anal Chem, 1984, 56(12): 2626-2632.
- [7] Blakley C R, Carmody J J, Vestal M L. A new soft ionization technique for mass spectrometry of complex molecules [J]. J Am Chem Soc, 1980, 102(18): 5931-5946.
- [8] Horning E C, Carroll D I, Dzidic T. Liquid chromatography-mass spectrometer-computer analytical systems [J]. J Chromatogr, 1974, 99(4): 13-21.
- [9] Yamashita M, Fem J B. Electrospray ion source. another variation on the free-jet theme [J]. J Phys Chem, 1984, 88(20): 4451-4468.
- [10] A. Hirabayashi, M. Sakairi, H Koizumi. Sonic spray ionization method for atmospheric pressure ionization mass spectrometry [J]. Anal Chem, 1994, 66(14): 4557-4559.
- [11] A. Hirabayashi, M Sakairi, H Koizumi. Sonic spray mass spectrometry [J]. Anal. Chem, 1995, 67(15): 2878-2884.
- [12] 常雁, 再帕尔·阿不力孜, 王慕邹. 串联质谱新技术及其在药物代谢研究中的应用进展 [J]. 药学报, 2000, 35(1): 73-78.
- [13] Damon B Robb, Thomas R Covey, Andries P Bruins. Atmospheric pressure photoionization: An ionization method for liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2000, 72(15): 3653-3659.
- [14] 项斌, 李立军, 再帕尔·阿不力孜. 液相色谱-质谱联用方法

- 在药用植物成分分析中的作用 [J]. 药学学报, 2002, 37 (5): 389-395.
- [15] International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome [J]. Nature, 2001, 409 (3): 860.
- [16] Lee CR, Hubert M, Van Dau CN, et al. Determination of N, N-dimethylaminoethyl chloride and the dimethylazirinium ion at sub-ppm levels in diltiazem hydrochloride by LC-MS with electrospray ionization [J]. Analyst, 2000, 125 (7): 1255-1263.
- [17] Bevalot F, Gaillard Y, Lhermitte MA, et al. Analysis of corticosteroids in hair by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2000, 740 (2): 227-236.
- [18] Dost K, Davidson G. Development of a packed-column supercritical fluid chromatography/atmospheric pressure chemical-ionization mass spectrometric technique for the analysis of atropine [J]. J Biol Chem Biophys Methods, 2000, 43 (1-3): 125-138.
- [19] Bakhtiar R, Tse FL. High-throughput chiral liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2000, 14 (13): 1128-1136.
- [20] Helena T, Bjorkman, Per-Olof Edlund, et al. Sonic spray ionization interface for liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Analytica Chimica Acta, 2002, 468 (6): 263-274.
- [21] Hohyun Kim, Hyeongjin Roh, Seung-Bock Yeom. Sensitive determination of felodipine in human and dog plasma by use of liquid-liquid extraction and LC-ESI/MS-MS [J]. Chromatographia, 2003, 58 (3-4): 235-242.
- [22] Qinggang Wang, Zhuping Wu, Yiming Wang, et al. Determination of gestrinone in human serum by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2000, 746 (2): 151-159.
- [23] 陈笑艳, 徐海燕, 钟大放, 等. 液相色谱-电喷雾串联质谱法测定人血浆中班布特罗: 在药代动力学研究中的应用 [J]. 药学学报, 2001, 36 (10): 762-765.
- [24] WU Min-Shu, GAO Ling, CAI Xiao-Hui, et al. Determination of domperidone in human plasma by LC-MS and its pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers [J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23 (3): 285-288.
- [25] ZHANG Liang, FENG Yan, SHENG Long-Sheng. Determination of Simvastatin in human plasma by LC-MS [J]. J China Pharmaceutical University, 2001, 32 (4): 282-285.
- [26] CHEN Jun, GAO Kepan, SHI Zhengqi, et al. Determination of Loratadine in human plasma by high performance liquid chromatography-electrospray mass spectrometry and studies on its pharmacokinetics and relative bioavailability [J]. J Chinese Pharmaceutical Sci, 2002, 11 (4): 137-141.
- [27] 陈笑艳, 栾燕, 钟大放, 等. 液相色谱-质谱-质谱联用法测定人血浆中氨氯地平 [J]. 药学学报, 2001, 36 (1): 51-54.
- [28] Tetsuya Arinobu, Hideki Hattori, Akira Ishii, et al. Rapid analysis of pentazocine in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with sonic spray ionization [J]. Analytica Chimica Acta, 2003, 492 (6): 249-252.
- [29] Gareth J Veal, Julie Errington, Julieann Sludden, et al. Determination of anti-cancer drug actinomycin D in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2003, 795 (2): 237-243.
- [30] Wilson Z Shou, Hai-Zhi Bu, Thomas Addison, et al. Development and validation of a liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) method for the determination of ribavirin in human plasma and serum [J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 29 (1): 83-94.
- [31] Hye Won Lee, Hye Young Ji, Hee Hyun Kim, et al. Determination of tiropramide in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2003, 796 (3): 395-400.
- [32] 郭瑞臣, 魏春敏, 王本杰, 等. 高效液相色谱-质谱联用测定人体尼索地平血药浓度及其药动学研究 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23 (6): 464-467.
- [33] 张毕奎, 李坤艳, 王启斌, 等. 高效液相色谱-质谱联用测定人血浆中依那普利浓度 [J]. 中国药房, 2002, 18 (2): 737-738.
- [34] 刘建芳, 杨汉煜, 邓鸣, 等. 液相色谱-质谱联用法测定人血浆中的氟桂利嗪 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23 (6): 468-470.
- [35] 马仁玲, 周红华, 严玲, 等. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中奥昔布宁的浓度 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2003, 20 (6): 479-481.
- [36] Kritina A Th, Hasse K. Sequencing of sulfated oligosaccharides from mucins by liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2000, 72 (15): 4543-4558.
- [37] Pang S, Zheng N, Felix CA, et al. Simultaneous determination of etoposide and its catechol metabolite in the plasma of pediatric patients by liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. J Mass Spectrom, 2001, 36 (7): 771-779.
- [38] 谷利伟, 谷文英, 陶冠军. HPLC-ESI/MS 法分析大豆胚芽中的异黄酮和苷的研究 [J]. 中草药, 2000, 31 (11): 821-823.
- [39] 王颖, 盛龙生, 楼凤昌. 银杏内酯提取物中微量成分的 LC/DAD/ESI/MS 分析及结构鉴定 [J]. 药学学报, 2001, 36 (8): 606-608.
- [40] 徐友宣, 赵明, 彭师奇, 等. 液相色谱-大气压化学电离质谱联用在小分子药物代谢物研究中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2003, 12 (5): 360-363.
- [41] 顾景凯, 夏荣, 钟大放, 等. LC/MSⁿ 法同时检测人尿液中艾司唑仑、阿普唑仑和三唑仑 [J]. 药学学报, 2002, 37 (2): 138-140.
- [42] 顾景凯, 初大丰, 钟大放, 等. 新型抗炎镇痛剂 SFZ-47 及其代谢物的电喷雾离子阱质谱研究 [J]. 高等学校化学学报, 2002, 23 (2): 207-209.
- [43] 徐宝才, 肖刚, 丁霄霖, 等. 液质联用分析测定苦荞黄酮 [J]. 食品科学, 2003, 24 (6): 113-117.
- [44] 王颖, 盛龙生, 张正行, 等. 表阿霉素中有关物质的 LC/ESI/MS 分析 [J]. 药物分析杂志, 2001, 21 (6): 392-395.

(收稿日期: 2005 - 06 - 06 修回日期: 2005 - 09 - 04)