

高效液相色谱-质谱法测定人血浆中左卡尼汀的浓度

程钢^{1,2}, 朱荣华², 李明铁³, 彭文兴^{1*} (1.中南大学湘雅二医院临床药理学研究室, 长沙 410011; 2. 湖南省常德市第一人民医院, 湖南常德 415003; 3. 桂林医学院 2005 级实习生, 广西 桂林 541004)

摘要: 目的 建立人血浆中左卡尼汀浓度的高效液相色谱-质谱 (HPLC-MS) 测定法。方法 以米屈肼作为内标, 血浆样品经蛋白沉淀法处理, 用氨基色谱柱 (Ultimate XB-CN, 4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 进行分离, 以乙腈-30 mmol·L⁻¹ 醋酸铵水溶液 (含 0.8% 甲酸) (80 : 20) 为流动相, 柱温 40 °C, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱后分流比为 4 : 1, HPLC-MS/ESI⁺ 法选择性监测准分子离子峰 [M+H]⁺ (左卡尼汀: $m/z=162.1$, IS: $m/z=147.1$)。结果 左卡尼汀及内标米屈肼在氨基柱上保留较好, 分离完全, 左卡尼汀在 0.4~12.8 mg·L⁻¹ 内线性关系良好, $r=0.9994$, 平均萃取回收率大于 80%, 方法回收率大于 92%, 小于 114%, 日内日间 RSD 均小于 12%。结论 本方法简便快速、灵敏准确, 适用于人血浆中左卡尼汀临床治疗监测和药物研究的需要。

关键词: 左卡尼汀; 高效液相色谱-质谱; 血药浓度

中图分类号: R696 文献标识码: A 文章编号: 1001-2494(2009)20-1571-04

Determination of Levocarnitine in Human Plasma by HPLC-MS/ESI

CHENG Gang^{1,2}, ZHU Rong-hua², LI Ming-tie³, PENG Wen-xing^{1*} (1. Clinical Pharmacy Research Laboratory, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2. The First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, China; 3. Guilin Medical College, Guilin 541004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a HPLC-MS method for the determination of mildronate in human plasma. **METHODS**

The analytes in plasma were extracted by protein precipitation using acetonitrile. The extracts were analyzed by a high performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry (HPLC-MS/ESI). The positive ion SIM detection of levocarnitine ([M+H]⁺, $m/z=162.1$) used mildronate ([M+H]⁺, $m/z=147.1$) as internal standard. The HPLC separation of the analytes was performed on a Ultimate XB-CN (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) column, with a flow rate of 1.0 mL·min⁻¹.

RESULTS The calibration curve was linear in the range of 0.4~12.8 mg·L⁻¹ for levocarnitine, with correlation coefficient above 0.99. The average extraction recovery was above 80%. The methodology recovery was above 92%, and below 114%. The intra-day and inter-day relative standard deviations were all less than 12%. The limit of detection (LOD) was 0.4 mg·L⁻¹ for levocarnitine. **CONCLUSION** The method is accurate and simple for the determination of levocarnitine in human plasma.

KEY WORDS: levocarnitine; HPLC-MS; blood-drug concentration

左卡尼汀(levocarnitine, L-CN), 也称左旋肉碱、维生素 BT, 是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸, 为水溶性季铵类化合物。人体内 L-CN 约 75% 来自食物, 其余由人体生物合成, 合成部位主要在肝脏、肾脏和大脑中^[1], 主要分布在肌肉中, 心肌、骨骼肌含量最高, 大部分以游离状态存在, 仅少数以酰基化形式存在^[2]。L-CN 主要的药理作用是促进脂类代谢, 使缺血、缺氧时堆积的脂酰 CoA 转运入线粒体内进行 β-氧化, 产生 ATP 供能, 增强还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 细胞色素 C 还原酶、细胞色素氧化酶的活性, 加速 ATP 的产生, 参与某些药物的解毒作用^[3], 因此, 血浆中内源性物质 L-CN 浓度监测在临床中的作用日益受到重视。目前 L-CN 也已作为药物应用于临床,

适用于慢性肾衰长期血透病人因继发性肉碱缺乏产生的一系列并发症, 临床表现如心肌病、骨骼肌病、心律失常、高脂血症以及低血压和透析中肌痉挛等。

本试验建立了一种操作简单、灵敏度高的 HPLC-MS 测定人血浆中 L-CN 的浓度, 以满足临床治疗监测和药物研究的需要。

1 试验材料

美国 Waters HPLC-MS 系统 (包括 Waters 2690 Alliance separations module 型高效液相色谱仪, Micromass ZQ 电喷雾质谱仪和 Masslynx NT Version 3.5 数据工作站), 漩涡混合仪 (上海琪特分析仪器有限公司), 高速离心机 (IEC Centra MP4),

作者简介: 程钢, 男, 硕士, 主管药师 研究方向: 临床药理学 *通讯作者: 彭文兴, 男, 副教授, 硕士生导师 研究方向: 药物动力学和药物相互作用 Tel: (0731) 85292097 E-mail: pwx.csu@163.com

超声波清洗器 (上海德力西实业集团沪达继电器厂), AG285 电子分析天平 (瑞士 METILER TOLEDO), TDZ 4-1.8 A 低速自动平衡离心机 (长沙湘仪离心机仪器有限公司)。

L-CN 对照品 (含量 99.2%, 批号 20080610, 湖南一格制药有限公司); 米屈肼对照品 (含量为 99.53%, 批号 20070106, 长春翔通药业有限公司); 乙腈、醋酸铵、甲酸 (美国 Tedia company, 色谱纯); 水为纯净水。

2 试验方法

2.1 色谱条件

氰基色谱柱 (Ultimate XB-CN, 4.6 mm×250 mm, 5 μm), 以乙腈-30 mmol·L⁻¹ 醋酸铵水溶液 (含 0.8% 甲酸) (80:20) 为流动相, 用前经 0.45 μm 纤维素微孔滤膜过滤, 柱温 40 °C, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 柱后分流比为 4:1, 约 1/4 流动相进入色谱柱, 进样量 10 μL。

2.2 质谱条件

采用质谱电喷雾电离源正离子模式 (ESI⁺) 将样品离子化, 选择性离子监测 (selected ion monitoring, SIM) 准分子离子峰 [M+H]⁺。L-CN 和内标米屈肼准分子离子的质荷比 (*m/z*) 分别为 162.1 和 147.1; ESI 毛细管喷口电离电压: 0.45 kV; 锥孔电压: 25 V (L-CN)、21 V (米屈肼); 萃取电压: 2.0 V; 离子源温度: 120 °C; 去溶剂气温度: 300 °C; 锥孔气流: 50 L·h⁻¹; 去溶剂气流: 500 L·h⁻¹。

2.3 对照品及内标溶液的配制

精密称取 L-CN 对照品适量, 用纯净水溶解并定容, 配成 0.99 g·L⁻¹ L-CN 的储备液, 该储备液用纯净水稀释成系列对照溶液供分析用。称取内标米屈肼对照品适量, 用纯净水溶解并定容, 配成 1.42 g·L⁻¹ 内标米屈肼储备液, 取储备液适量, 用乙腈稀释成 1.5 mg·L⁻¹ 的内标应用溶液, 同时也作为血样处理的蛋白沉淀剂。所有溶液于 4 °C 冰箱保存待用。

2.4 样品预处理

血浆解冻后精密量取 300 μL, 置 1.5 mL 塑料离心试管中, 加入内标应用溶液 (蛋白沉淀剂) 1 mL, 涡旋振荡 2 min, 超声 5 min, 10 000 r·min⁻¹ 离心 5 min 后, 取上清液 10 μL 进样分析。

3 结果

3.1 方法专属性

分别取空白血浆和标准血样, 按“2.4”项下方

法处理分析, 空白血浆色谱图、对照品溶液色谱图、对照品加入到空白血浆中的色谱图和实际血样色谱图分别见图 1。结果表明, 血浆中杂质不干扰样品的测定, 在此条件下测得的结果能代表原药浓度, L-CN 出峰时间在 8.72 min, 内标出峰时间在 10.92 min。

3.2 标准曲线

取适量 L-CN 对照品溶液以氮气流吹干, 加入人空白血浆 300 μL, 使血浆中 L-CN 浓度的增加值分别为 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4, 12.8 mg·L⁻¹, 同时取空白血浆 300 μL, 不加入 L-CN 对照品溶液 (但需加内标), 做为空白血样, 所有样本按“2.4”项下操作, 以 L-CN 浓度的增加值 $X(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1})$ 为横坐标, L-CN 和内标峰面积比值与空白血样中的 L-CN 和内标峰面积比值的差值 Y 为纵坐标, 权重因子 $W=1/X^2$, 做线性回归, 得回归方程: $Y=1.1609X-0.26212$, $r=0.9994$, L-CN 线性范围为 0.4~12.8 mg·L⁻¹, 最低定量限为 0.4 mg·L⁻¹。

3.3 准确度和精密度

取 L-CN 对照溶液 300 μL, 质量浓度分别为 0.8, 3.2, 12.8 mg·L⁻¹, 加入内标溶液 1 mL, 混匀, 吸取 10 μL 进样分析, 得到 L-CN 和内标对照样本溶液的峰面积比值 (Y_c)。

取适量 L-CN 对照品溶液以氮气流吹干, 加入人空白血浆 300 μL, 使血浆中 L-CN 浓度的增加

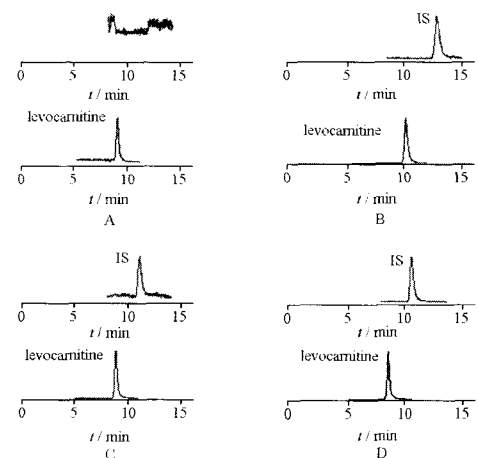


图 1 空白血浆(A)、对照品溶液 (L-CN: 3.2 mg·L⁻¹) (B)、空白血浆+对照品 (L-CN 浓度增加 3.2 mg·L⁻¹) (C) 和健康人的血浆样品 (L-CN 浓度为 4.6 mg·L⁻¹) (D) 的典型色谱图

Fig.1 Typical chromatograms of blank human plasma(A), reference of levocarnitine(3.2 mg·L⁻¹) and internal standard (B), blank plasma spiked with levocarnitine (added concentration: 3.2 mg·L⁻¹) and internal standard (C) and human plasma sample (levocarnitine: 4.6 mg·L⁻¹) (D)

值分别为 0.8, 3.2, 12.8 mg·L⁻¹, 同时取空白血浆 300 μL, 不加入 L-CN 对照品溶液, 做为空白血样, 每一浓度样本各 5 份, 所有样本按“2.4”项下操作后, 进样分析, 每日测定 5 次, 连续测定 3 d, 计算 L-CN 和内标峰面积比值与空白血样中的 L-CN 和内标峰面积比值的差值(Y), 并代入相应标准曲线, 以日内测得的各物质的实测浓度计算日内 RSD, 不同日测得的各物质的浓度计算日间 RSD; 以实测浓度 / 理论浓度计算方法回收率, 萃取回收率(R_e)按 $R_e=Y/Y_c \times 100\%$ 计算。高、中、低 3 种浓度的平均萃取回收率、方法回收率、日内日间变异结果见表 1 和 2。由表 1, 2 可知, 平均萃取回收率大于 80%, 方法回收率大于 92%, 小于 114%, 日内日间 RSD 均小于 12%。

3.4 稳定性

取适量 L-CN 对照品溶液以氮气流吹干, 加入人空白血浆 300 μL, 使血浆中 L-CN 浓度的增加值分别为 0.8, 3.2, 12.8 mg·L⁻¹, 同时取空白血浆 300 μL, 不加入 L-CN 对照品溶液, 做为空白血样, 进行 4 次冻融稳定性试验(-70 °C 至 25 °C)、室温放置稳定性试验(25 °C, 8 h)和长期冷冻放置稳定性试验(-70 °C, 30 d), 以实测浓度的 RSD 计算 L-CN 的稳定性。结果高、中、低 3 种浓度的 RSD 分别为 7%, 6%, 11%, 9%, 8%, 13%和 8%, 5%, 9%, 表明 L-CN 样品的稳定性较好。

3.5 临床血样测定

8 名健康志愿者, 男女各半, 年龄 21~24 岁, 体重 50~70 kg, 空腹抽取静脉血各 4 mL, 应用此法测定, 血浆中内源性物质 L-CN 质量浓度为

(4.7±0.9) mg·L⁻¹, 文献^[1]报道, 健康人体内 L-CN 的血浆浓度为 4.8 mg·L⁻¹, 测定结果与文献一致。

4 讨论

4.1 L-CN 相对分子质量小, 仅为 162.1, 带有 NH₄⁺ 和 COOH⁻ 基团, 为两性化合物, 极性大, 水溶性强, 且内源性杂质干扰多, 严重影响血浆中 L-CN 的测定, 选择合适的内标对准确测定人血浆中 L-CN 的浓度十分重要, 米屈胍与 L-CN 结构相似, 物理化学性质相近, 经试验, 2 种化合物的色谱行为、质谱行为和萃取回收率均相近, 适合作为内标用于测定人血浆中 L-CN 的浓度。

4.2 L-CN 为内源性物质, 在考察方法学制备空白血浆时, 文献^[4]报道, 应用血液透析器, 用腹膜透析液连续透析以除去血液中的 L-CN。但此法在除去 L-CN 的同时, 也可能将血液中的其他内源性成分一并去掉, 致使此空白血浆与实际的血浆成分差别较大, 采用此种空白血浆进行方法学研究所得出的数据, 有可能不能准确地反映在血样测定过程中的真实情况。本试验在进行方法学考察时, 空白血浆未经透析处理, 直接在空白血浆中定量加入 L-CN 配制标准血样, 同时做空白血样, 用其差值定量。

值得注意的是, 在进行方法学研究时, 需将空白血浆混合均匀, 配制同一组样本时采用同一批空白血浆, 以消除不同批空白血浆中内源性物质 L-CN 浓度的个体差异, 并且在配制标准血样和空白血样时, 每份样本所加空白血浆的量须相等, 以保证标准血样与空白血样中 L-CN 峰面积的差值能准确反映所加入的量。

4.3 目前, 国内外文献报道的有关 L-CN 的测定方法主要有高效液相色谱-紫外检测法(HPLC-UV)^[4], HPLC-MS/MS^[5]。L-CN 无紫外吸收, 应用 HPLC-UV 时, 样本需衍生化, 血样处理烦琐, 费时。HPLC-MS/MS 成本较高, 尚未普及使用。本试验建立的人血浆中 L-CN 测定方法, 将 HPLC 的强分离能力与 MS 的高灵敏度和强专属性相结合, 用乙腈沉淀血浆蛋白, 离心后上清液直接进样, 大大简化了样本处理过程, 同时取血量少, 实用性较好。

4.4 L-CN 极性较强, 在普通 C₁₈ 柱上不保留, 本试验选择了极性较强的氰基柱进行分离, L-CN 与内标米屈胍在氰基柱上能够很好地保留, 分离度较好, 峰形亦较好。试验结果表明, 流动相中加入适量醋酸铵, 能显著改善峰形, 加入适量甲酸, 可提

表 1 L-CN 的日内日间精密性

Tab.1 Intra-day and Inter-day precision

Added concentration /mg·L ⁻¹	Intra-day(n=5)		Inter-day(n=15)	
	Found/mg·L ⁻¹	RSD/%	Found/mg·L ⁻¹	RSD/%
0.80	0.85±0.06	8	0.82±0.09	11
3.20	3.39±0.15	5	3.55±0.30	9
12.8	12.4±0.5	4	11.8±0.8	6

表 2 L-CN 的平均萃取回收率和方法回收率. n=5, $\bar{x} \pm s$

Tab.2 Mean extraction recoveries and methodology recoveries. n=5, $\bar{x} \pm s$

Added concentration /mg·L ⁻¹	Extraction recovery		Method recovery	
	Mean recovery /%	RSD/%	Method recovery /%	RSD/%
0.80	81±0.07	13	106±5.1	8
3.20	86±0.09	9	106±4.3	5
12.8	88±0.2	7	97±3.8	4

高方法的灵敏度和分离效果,适当提高流动相中水相的比例,可使 L-CN 与内标米屈肼的保留时间提前,峰变窄,峰形得到改善。当流动相为乙腈-30 mmol·L⁻¹ 醋酸铵水溶液(含 0.8%甲酸)(80:20)时,峰形与分离度均较好,能满足测定要求。

5 结论

本试验建立了一种简便准确的测定人血浆中 L-CN 浓度的 HPLC-MS 方法。在实际应用中,此方法适用于药物研究及临床治疗监测的需要。

REFERENCES

[1] ANGSTEN G, CEDERBLAD G, MEURLING S. Reference ranges

for muscle carnitine concentration in children [J]. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40 (4): 404-410.

[2] CORRADO A, LODOVICA V, ANDVEA M. Clinical and biochemical aspects of carnitine deficiency and insufficiency: transport defects and inborn errors of oxidation [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1992, 29 (3-4): 217-242.

[3] FRED S. Should carnitine be added to parenteral nutrition solutions [J]. *Nutr Clin Pract*, 2000, 15(1): 152-154.

[4] SUN Y X, LU C X, WANG C B, et al. Simultaneous analysis of L-carnitine, Acetyl-L-carnitine and Propionyl-L-carnitine in human plasma by HPLC [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2007, 42(18): 1425-1428.

[5] WANG D W, WU J, HUANG H C, et al. LC-MS/MS Determination of L-carnitine in dog plasma [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2008, 28(2): 207-210.

(收稿日期: 2008-12-25)

LC-MSⁿ 鉴定 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡在 Beagle 犬体内的主要代谢产物

吴昊, 刘斌*, 王伟, 石任兵 (北京中医药大学, 北京 100102)

摘要: 目的 研究 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡在 Beagle 犬体内的代谢行为。方法 选择健康 Beagle 犬 3 只单剂量 1.5×10⁻³ g·kg⁻¹ 灌胃 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡, 于给药后 60 min 前肢静脉取血, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分取血浆, 将血浆经 SPE-C₁₈ 固相柱纯化后, 采用 LC-MSⁿ 方法对血浆中待测代谢产物进行总离子监测 (TIM) 和多级全扫描质谱分析 (MSⁿ)。结果 在 Beagle 犬血浆中检测到母体成分 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡和 3 种代谢产物。结论 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡在 Beagle 犬体内主要与葡萄糖醛酸相结合形成 II 相代谢产物。

关键词: 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡; Beagle 犬; 代谢; 高效液相色谱/多级质谱

中图分类号: R285.6; R969.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-2494(2009)20-1574-04

Identification of Major Metabolites of 2-Hydroxy-1-Methoxyaporphine in Beagle Dogs Plasma by Liquid Chromatography/Ion Trap Mass Spectrometry

WU Hao, LIU Bin*, WANG Wei, SHI Ren-bing (Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the major metabolites of 2-hydroxy-1-methoxyaporphine in Beagle dogs. **METHODS** The blood samples were collected from vein after a single dose of 1.5 mg·kg⁻¹ 2-hydroxy-1-methoxyaporphine. The plasma samples were purified by a SPE column (SPE-C₁₈) and analyzed with LC/MSⁿ for potential metabolites. **RESULTS** 2-hydroxy-1-methoxyaporphine and its three metabolites were first identified in Beagle dogs plasma. **CONCLUSION** The major metabolic pathway of 2-hydroxy-1-methoxyaporphine in Beagle dogs is conjugating with glucuronic acid, forming phase II metabolites.

KEY WORDS: 2-hydroxy-1-methoxyaporphine; Beagle dog; metabolites; LC-MSⁿ

荷叶是睡莲科莲属植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的干燥叶, 具有清热解暑、升发清阳、凉血止血的功效。荷叶主要含有生物碱和黄酮类成分,

现代研究表明, 荷叶生物碱类成分具有调脂、减肥、抗菌、抗病毒活性^[1-4], 其中主要成分 2-羟基-1-甲氧基阿朴啡 (结构式见图 1) 等阿朴啡类生物碱具

基金项目: “十一五” 国家科技支撑计划 (2006BA108B03-04); 国家自然科学基金 (90409011); 北京市自然科学基金 (7061002)

作者简介: 吴昊, 女, 博士研究生 研究方向: 中药有效成分及体内代谢研究 *通讯作者: 刘斌, 男, 教授, 博士生导师 研究方向: 中药有效成分及体内代谢研究 Tel: (010) 84738629 E-mail: liubinyin67@163.com



论文写作，论文降重，
论文格式排版，论文发表，
专业硕博团队，十年论文服务经验



SCI期刊发表，论文润色，
英文翻译，提供全流程发表支持
全程美籍资深编辑顾问贴心服务

免费论文查重：<http://free.paperyy.com>

3亿免费文献下载：<http://www.ixueshu.com>

超值论文自动降重：http://www.paperyy.com/reduce_repetition

PPT免费模版下载：<http://ppt.ixueshu.com>

阅读此文的还阅读了：

- [1. 反相高效液相色谱法测定人血浆中尼索地平浓度](#)
- [2. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中氯法拉滨的浓度](#)
- [3. 超高效液相色谱-质谱法测定人血浆中伊马替尼的浓度](#)
- [4. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中的伪麻黄碱浓度](#)
- [5. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中左旋多巴的浓度](#)
- [6. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中的头孢替安浓度](#)
- [7. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中的缬沙坦](#)
- [8. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中倍他米松的浓度](#)
- [9. 高效液相色谱-质谱法测定人血浆中左卡尼汀的浓度](#)
- [10. 高效液相色谱串联质谱法测定人血浆中吲达帕胺浓度及生物等效性研究](#)
- [11. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中替格瑞洛及其代谢物的浓度](#)
- [12. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中的伪麻黄碱浓度](#)
- [13. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中二甲双胍的浓度](#)
- [14. 高效液相色谱-质谱法测定人血浆中硝苯地平的浓度](#)
- [15. 化妆品中甲醛的高效液相色谱测定方法的研究](#)
- [16. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中霉酚酸浓度](#)

17. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中泮托拉唑的浓度
18. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中奥昔布宁的浓度
19. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中非索非那定的浓度
20. 超高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中硝苯地平的浓度
21. 气相色谱-质谱法测定人血浆中丙泊酚的浓度及药动学
22. 高效液相色谱串联质谱法测定人血浆硝苯地平浓度
23. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中福多司坦的浓度
24. 高效液相色谱-质谱串联法测定人血浆特拉唑嗪的浓度
25. Quantification of 17-desacetyl norgestimate in human plasma by liquid chromatography – tandem mass spectrometry (LC – MS/MS)
26. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中拉米夫定
27. 高效液相色谱串联质谱法测定人血浆中缬沙坦的浓度
28. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中奥洛他定的浓度
29. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中8601、8602、8603的含量
30. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中非索非那定的浓度
31. 高效液相色谱串联质谱法测定人血浆中氨溴索浓度
32. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中纳美芬的浓度
33. 高效液相-串联质谱联用法测定人血浆中阿昔洛韦的浓度
34. 液相色谱-质谱联用法测定人血浆泮托拉唑药物浓度及应用
35. 高效液相色谱法测定人血浆中扎莱普隆的浓度
36. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中多潘立酮浓度
37. 高效液相色谱-串联质谱测定人血浆中依普利酮的浓度及其药动学
38. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中硝苯地平浓度
39. 液相色谱-质谱串联法测定人血浆头孢卡品浓度
40. 高效液相色谱质谱法测定人血浆中乙酰甲胺磷的浓度
41. 高效液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)法测定人血浆中多潘立酮的浓度
42. 高效液相色谱串联质谱联用法测定人血浆中克仑特罗的浓度
43. 高效液相色谱-串联质谱法测定人血浆中阿折地平浓度及药动学
44. 高效液相色谱-质谱法测定人血浆中甘草次酸浓度及人体药代动力学研究
45. 高效液相色谱-质谱法测定人血浆紫杉醇浓度
46. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中卡维地洛的浓度
47. 高效液相色谱-电喷雾质谱法测定人血浆克拉霉素浓度
48. HPLC法测定人血浆中比卡鲁胺的浓度
49. 高效液相色谱-质谱联用法测定人血浆中硝苯地平浓度
50. 高效液相-质谱联用法测定人血浆中艾司西酞普兰浓度