

DOI:10. 3724/SP. J. 1008. 2008. 01091

• 论 著 •

液质联用检测大鼠血、尿液和胆汁中氯沙坦的含量

蒋华芳<sup>1,2</sup>,段明郁<sup>2</sup>,邢金松<sup>2</sup>,赵 宁<sup>2</sup>,Agela Wong<sup>2</sup>,范国荣<sup>1\*</sup>

1. 第二军医大学药学院药物分析学教研室,上海 200433
2. 上海药明康德新药开发有限公司,上海 200131

**[摘要]** 目的:建立 LC/MS/MS 法测定大鼠血、尿液和胆汁中氯沙坦的浓度,研究氯沙坦在大鼠体内的药物动力学特点。方法:大鼠血浆样品采用沉淀蛋白作为前处理方法,尿液和胆汁采用液-液萃取方法进行前处理,进样检测。色谱柱为 Agela Venusil MP-C<sub>18</sub> 2.1 mm×50 mm,粒径 5 μm;流动相 A 为 0.1%甲酸,流动相 B 为 0.1%甲酸(溶剂为乙腈)。采用梯度洗脱:流动相 B 在 1.5 min 内从 20%到 95%,流速 0.35 ml/min,进样量为 10 μl,质谱仪检测,离子源为 ESI 源。结果:氯沙坦在血、尿液和胆汁中的线性范围为 1~1 000 μg/L,线性良好( $r>0.99$ ),平均相对回收率 $>80.0\%$ ,日内和日间精密度均小于 15%。结论:该检测方法操作方便,结果准确,专属性强,可用于血、尿液和胆汁中氯沙坦药物含量的测定。

**[关键词]** 氯沙坦;血浆;胆汁;尿;液质联用

**[中图分类号]** R 927.2      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2008)09-1091-05

Determination of losartan concentrations in rat plasma, urine and bile by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

JIANG Hua-fang<sup>1,2</sup>, DUAN Ming-yu<sup>2</sup>, XING Jin-song<sup>2</sup>, ZHAO Ning<sup>2</sup>, Agela Wong<sup>2</sup>, FAN Guo-rong<sup>1\*</sup>

1. Department of Drug Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. WuXi PharmaTech Co., LTD, Shanghai 200131

**[ABSTRACT]** **Objective:** To establish a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) method for determination of the losartan concentrations in rat plasma, urine and bile. **Methods:** The method was based on a protein precipitation procedure for rat plasma and liquid-liquid extraction for rat urine and bile, then the diluted extract was analyzed by LC/MS/MS using turbo ion spray (TIS) positive ion mode. Chromatography was performed on an Agela Venusil MP-C<sub>18</sub> column (5 μm particle, 2.1 mm×50 mm) by gradient elution. Mobile phase A was 0.1% formic acid in water and mobile phase B was 0.1% formic acid in acetonitrile. The mobile phase B increased from 20% to 95% within 1.5 min, with the flow rate being 0.35 ml/min and the feeding rate being 10 μl. Electrospray ionization (ESI) ion source was used. **Results:** The linear range of losartan was 1-1 000 μg/L in the plasma, urine and bile of rats ( $r>0.99$ ). The mean relative recovery rate was higher than 80.0%; RSD values of intra-day and inter-day were both less than 15%. **Conclusion:** The present method is easy to perform, accurate, and specific; it can be used for determination of losartan concentration in rat plasma, urine and bile.

**[KEY WORDS]** losartan; plasma; bile; urine; LC/MS/MS

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(9):1091-1095]

氯沙坦,即 2-丁基-4-氯-1-[[2'-(1H-四唑-5-基)[1,1'-联苯]-4-基]甲基]-1H-咪唑-5-甲醇的钾盐,是口服有效的非肽类血管紧张素 II 受体 AT1 拮抗剂的新一代药原型<sup>[1-2]</sup>,是一种低相对分子质量的非肽类物质,口服有效,能选择性地与 AT I 型受体(AT1)结合,与 AT1 受体的选择性亲和力比对 AT II 型受体的亲和力强 30 000 倍,且无内在活性<sup>[3-4]</sup>。

对于氯沙坦在生物介质中的含量测定在国内鲜有报道,在国外有相关报道<sup>[5-14]</sup>。检测方法有高效液相色谱法<sup>[5-10]</sup>和液质联用法<sup>[11-14]</sup>。高效液相色谱法用紫外线作为检测器<sup>[5-9]</sup>,但是检测灵敏度低,最低检测限为 10 μg/L,所用血浆体积需要 0.5 ml,用量较大。为解决灵敏度低的问题,有用荧光作为检测器<sup>[10]</sup>,但是,所需血浆和尿液的用量也很大,而且为消除生物

[收稿日期] 2008-02-20      [接受日期] 2008-03-26

[作者简介] 蒋华芳,研究员. E-mail:zwwjhf@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070388, E-mail:guorfan@163.com

介质对于样品的干扰,样品的分析时间都较长。

近来,液质联用分析技术在生物介质中药物检测方面的应用越来越多,主要因为液质联用可以提高分析的灵敏度和选择性,大大简化前处理步骤和样品分析时间。利用液质联用检测氯沙坦在生物介质中的含量在国外也有相关报道<sup>[11-13]</sup>,最低检测限达1  $\mu\text{g/L}$ ,生物样品前处理用固相萃取<sup>[12-13]</sup>,但是血浆用量为0.4 ml,回收率较低,怀疑是离子源内的离子抑制引起,但是相关研究没有考察基质效应<sup>[12]</sup>,有的方法线性范围为400倍<sup>[13]</sup>。也有研究用液-液萃取作为前处理方法<sup>[11]</sup>,血浆用量降低到0.1 ml,最低检测限为1  $\mu\text{g/L}$ ,线性范围为500倍,但是用液-液萃取和固相萃取作为前处理方法,处理过程较为烦琐。

本研究采用液质联用检测大鼠血浆、尿液和胆汁中氯沙坦的含量,并用沉淀蛋白处理血浆,并进行了大鼠静脉药代动力学行为和胆汁、尿液排泄的研究。

## 1 材料和方法

**1.1 仪器与试剂** 液质联用系统(含在线脱气机,高压梯度泵,柱温箱,CTC自动进样器,API4000 Q-Trap质谱,Agilent 1100液相系统,Analysit 1.4.1色谱工作站);Eppendorf 5810 R全自动高速冷冻离心机;EGLA公司纯水仪;IKA VIBRA VXR basic振荡器;Tomtech自动移液系统。

氯沙坦钾对照品(批号F0D287,纯度为99.8%,USP);缬沙坦(内标,批号H0G139,纯度为100%,USP)。乙腈、甲酸为色谱纯(Tedia Company, Inc., USA),其余试剂为分析纯,水为去离子水。

**1.2 色谱条件** 色谱柱:Agela Venusil MP-C<sub>18</sub> 2.1 mm $\times$ 50 mm,粒径5  $\mu\text{m}$ (Agela公司);流动相A为0.1%甲酸,流动相B为0.1%甲酸(溶剂为乙腈),梯度洗脱(流动相B从0~1.5 min内由20%升到95%);流速0.350 ml/min;进样量为10  $\mu\text{l}$ 。

**1.3 质谱条件** 离子源为电喷雾离子化(ESI)源,正离子方式检测,喷雾电压为5.5 kV,离子源温度为550 $^{\circ}\text{C}$ ,雾化气为413 kPa,辅助气为413 kPa,去簇电压为36 kV,碰撞电压为31 kV;检测方式为多离子反应检测(MRM)方式。用于定量分析的离子反应分别为 $m/z$  423.4 $\rightarrow$  $m/z$  207.2(氯沙坦, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ), $m/z$  436 $\rightarrow$  $m/z$  235(内标,缬沙坦, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ )。

### 1.4 溶液配制

**1.4.1 对照品系列溶液** 精密称取氯沙坦钾对照品3.50 mg,置10 ml玻璃瓶中,用3.20 ml的50%甲醇溶解,配成浓度为1.00 g/L的储备液。用50%

甲醇将该储备液稀释成用来配制标准曲线和质控的对照品系列溶液,标准曲线工作液浓度为0.02、0.04、0.2、1.0、2.0、10.0、20.0 mg/L,质控工作液的浓度为0.06、1.0、16.0 mg/L。溶液置于4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中,保存待用。

**1.4.2 内标工作液** 精密称取缬沙坦对照品2.40 mg,置10 ml玻璃瓶中,用2.40 ml的50%甲醇溶解,配成浓度为1.00 g/L的储备液。用50%甲醇将该储备液稀释成100  $\mu\text{g/L}$ 的内标工作液,溶液置于4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中,保存待用。

### 1.5 样品的制备

**1.5.1 血浆样品处理** 取待测雄性SD大鼠(上海斯莱克实验动物中心)血浆样品50  $\mu\text{l}$ ,加入96孔板中,依次加入内标工作液30  $\mu\text{l}$ 、乙腈220  $\mu\text{l}$ ,涡流混合10 min,3 220 $\times$ g,离心10 min,移去上清液50  $\mu\text{l}$ 于另一96孔板中,加入250  $\mu\text{l}$ 水(含0.1%甲酸),混合后待测。

**1.5.2 大鼠尿液、胆汁样品处理** 100  $\mu\text{l}$ 尿液或胆汁用200  $\mu\text{l}$  0.1%甲酸酸化,充分摇匀后,取60  $\mu\text{l}$ 并加入60  $\mu\text{l}$ 的内标,再加入440  $\mu\text{l}$ 乙酸乙酯,涡旋混合30 min后离心(3 220 $\times$ g /4 $^{\circ}\text{C}$ /15 min),移取上清150  $\mu\text{l}$ ,旋干后,用220  $\mu\text{l}$ 的30%乙腈(含0.1%甲酸)复溶,待测。

## 2 结果

### 2.1 方法学考察

**2.1.1 专属性** 取大鼠空白血浆、尿液和胆汁,除不加内标溶液外,其余按“1.5 样品的制备”项下操作,获得空白样品的色谱图(图1A、2A、3A);将一定浓度的氯沙坦标准溶液和内标溶液加入大鼠的空白血浆、胆汁或尿液中,同法操作,获得相应的色谱图(图1B、2B、3B);同法得到给药后血浆、胆汁和尿液样品的色谱图(图1C、2C、3C),氯沙坦和内标物的保留时间分别约为1.66 min和1.90 min。结果表明血浆、尿液和胆汁中内源性物质不干扰氯沙坦和内标物的测定。

**2.1.2 基质效应** 采用柱后灌注法<sup>[15]</sup>考察化合物的基质效应。取大鼠空白血浆、尿液和胆汁,除不加内标溶液外,其余按“1.5 样品的制备”项下操作,获得空白样品的提取液,将提取液和空白溶剂(30%乙腈)分别进样进行液质分析,同时利用注射泵将100  $\mu\text{g/L}$ 的氯沙坦溶液通过色谱柱与质谱接口之间的三通,泵入质谱的离子源。通过调节液相方法,改善色谱分析条件,最后在本方法下,将空白基质和空白溶剂的萃取离子图谱相比,在化合物出峰位置,空白

基质的萃取离子图谱的响应信号没有明显的增加或减弱。结果表明, 本法并不存在明显的基质效应。

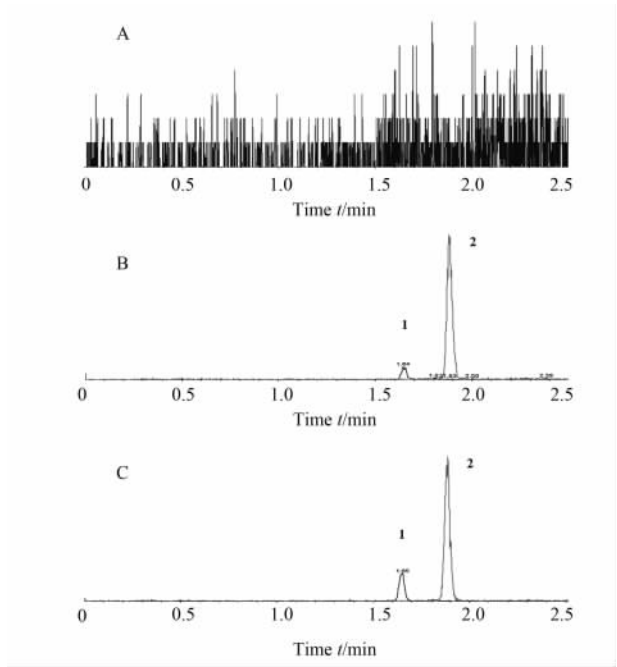


图 1 空白大鼠血浆(A)、空白大鼠血浆加入氯沙坦和内标(B)、大鼠口服氯沙坦( $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )12 h 后的血浆样品(C)色谱图  
Fig 1 Chromatograms of blank rat plasma(A), blank plasma spiked with losartan and internal standard(B), rat plasma sample 12 h after oral administration of  $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  losartan(C)  
1: Losartan; 2: Internal standard

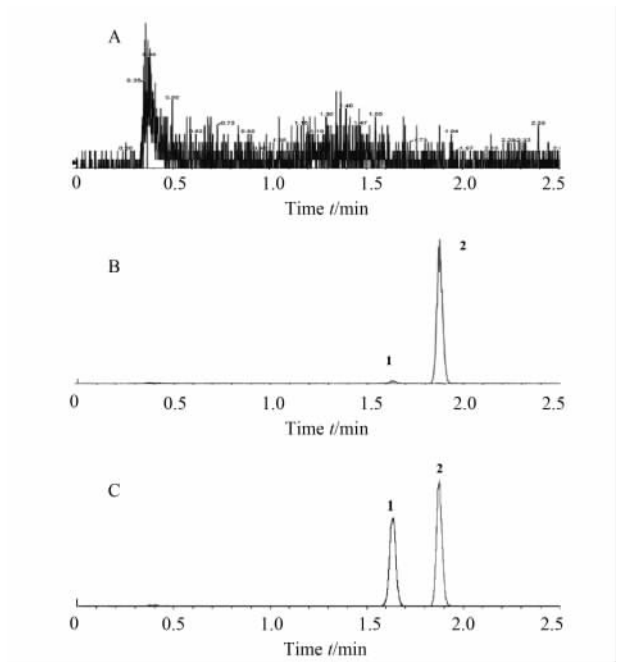


图 2 空白大鼠尿液(A)、空白大鼠尿液加入氯沙坦和内标(B)、大鼠静脉注射氯沙坦( $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )0~2 h 后的尿液样品(C)色谱图  
Fig 2 Chromatograms of blank rats urine(A), blank urine plus losartan and internal standard(B), rat urine sample 0-2 h after intravenous administration of  $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  losartan(C)  
1: Losartan; 2: Internal standard

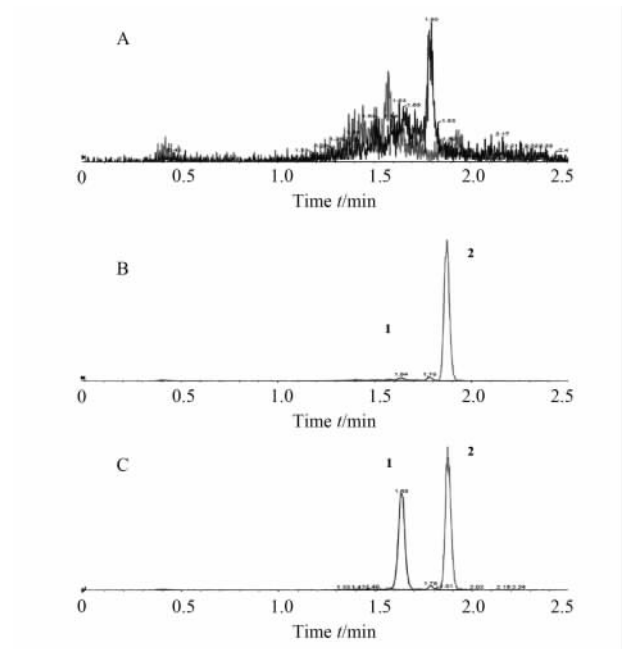


图 3 空白大鼠胆汁(A)、空白大鼠胆汁加入氯沙坦和内标(B)、大鼠静脉注射氯沙坦( $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )0~2 h 后的胆汁样品(C)色谱图  
Fig 3 Chromatograms of blank rat bile(A), blank bile plus losartan and internal standard(B), rat bile sample 0-2 h after intravenous administration of  $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  losartan(C)  
1: Losartan; 2: Internal standard

2.1.3 标准曲线和线性范围 取空白基质(血浆、尿液、胆汁)95  $\mu\text{l}$ , 精密加入不同浓度的对照品溶液 5  $\mu\text{l}$ , 使氯沙坦在血浆、胆汁和尿液中的浓度分别为 1、2、10、50、100、500、1 000 ng/ml。按照“1.5 样品的制备”项下方法操作。以基质中氯沙坦浓度(X)为横坐标, 氯沙坦与内标的峰面积比(Y)为纵坐标, 采用加权最小二乘法进行回归运算, 求得回归方程如下: 血浆中氯沙坦,  $Y = 0.055\ 4X + 0.023\ 9$  ( $r = 0.996\ 1, n = 6$ ); 尿液中氯沙坦,  $Y = 0.015\ 3X + 0.004\ 1$  ( $r = 0.993\ 9, n = 6$ ); 胆汁中氯沙坦,  $Y = 0.015\ 9X + 0.012\ 8$  ( $r = 0.996\ 6, n = 6$ )。结果表明氯沙坦在 1~1 000 ng/ml 内, 线性良好, 最低检测限为 1 ng/ml (在 3 种基质中,  $S/N > 5$ )。

2.1.4 精密度和准确度 制备氯沙坦血浆、胆汁和尿液低、中、高 3 个浓度(3、50、800 ng/ml)的质控样品, 用当日随行的标准曲线测定, 每一浓度做 5 份, 连续测定 3 d, 计算日内和 3 个日间的精密密度(RSD%)和准确度(RE%)。结果, 本法日内和日间精密密度均 $\leq 15\%$ , 准确度 RE%在 $-9.5\% \sim 11.4\%$ 之间, 均满足生物样品分析的要求。

2.1.5 提取回收率 制备氯沙坦血浆、胆汁和尿液低、中、高 3 个浓度(3、50、800 ng/ml)的质控样品,

按照“1.5 样品的制备”项下方法操作,得样品峰面积 A1,每个浓度 5 个样本;另取超纯水 95  $\mu$ l,加入 5  $\mu$ l 氯沙坦 3 种不同浓度的标准工作液,使其浓度与质控样品相同,按“1.5 样品的制备”项下操作,得样品峰面积 A2,从而求得血浆、胆汁和尿液中氯沙坦的提取回收率(A1/A2)。结果血浆中回收率 86.9%~109%,胆汁中 80.9%~87.9%,尿液中 83.8%~86.0%(n=5)。

2.1.6 稳定性 分别配制氯沙坦血浆、胆汁和尿液低中高 3 个浓度(3、50、800 ng/ml)的样品,每个浓度各 3 份,分别考察上述样本在室温放置 24 h、经 3 次冻融循环及-20℃冷冻保存 4 周的稳定性,结果表明,氯沙坦样本在上述条件下均稳定,其测定准确度在规定的 85%~115%内。

2.2 大鼠静脉注射氯沙坦后的药代动力学研究

2.2.1 大鼠血浆的采集 清洁级 SD 大鼠 3 只,雄性,体质量 200~250 g,上海斯莱克实验动物中心提供。氯沙坦用生理盐水(NS)注射液配制得到 2 mg/ml 自制注射液,用于大鼠股静脉给药(2 mg/kg)。分别于给药前及给药后 2、5、10、30 min 及 1.0、3.0、5.0、8.0、10.0、24.0 h 颈动脉取血 0.35 ml,置肝素处理的 1.5 ml 塑料离心管中,取血后补充等量生理盐水,血样采集后立即以 3 220×g 离心 15 min 分离血浆,然后置于-80℃冰箱中保存。

2.2.2 大鼠胆汁的收集 清洁级 SD 大鼠 3 只,雄性,体质量 200~250 g,禁食过夜进行实验。腹腔注射戊巴比妥钠(60 mg/kg)麻醉,背位固定,沿腹白线剪开,暴露胆总管实施胆管插管手术,用于引流收集胆汁。氯沙坦用生理盐水(NS)注射液配制得到 2 mg/ml 自制注射液,用于大鼠股静脉给药(2 mg/kg)。收集给药后 0~2、2~4、4~8、8~24 h 的胆汁,胆汁收集过程中用于盛放胆汁的塑料离心管应置于湿冰中,收集完毕后置于-80℃冰箱中保存。

2.2.3 大鼠尿样的收集 清洁级 SD 大鼠 3 只,雄性,体质量 200~250 g,分别饲养在代谢笼里,收集空白尿液。1 d 后股静脉注射氯沙坦 2 mg/kg。收集给药后 0~2、2~4、4~8、8~24 h 的尿液,置于-80℃冰箱保存。

2.2.4 实验结果 3 只大鼠股静脉注射氯沙坦后血浆中药物浓度-时间曲线见图 4,24 h 血浆、胆汁、尿液中的分布见表 1。结果表明,建立的液质联用技术可用于测定大鼠血浆、尿液和胆汁中氯沙坦含量。

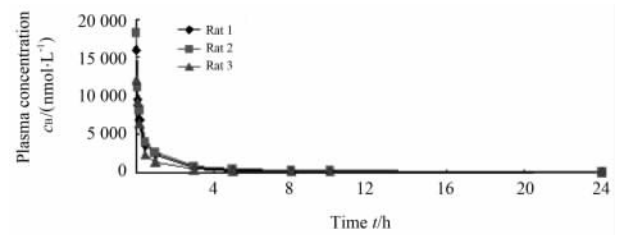


图 4 3 只大鼠股静脉注射氯沙坦(2 mg·kg<sup>-1</sup>)后血浆中药物浓度-时间图

Fig 4 Concentration-time curve of losartan in rats plasma(2 mg·kg<sup>-1</sup>) after intravenous administration

表 1 3 只大鼠股静脉注射氯沙坦(2 mg·kg<sup>-1</sup>)后 24 h 血浆、胆汁、尿液中的分布

Tab 1 Distribution of losartan in rats plasma, bile and urine after intravenous administration (% of dose)

| Time t/h | Bile | Urine | Plasma | Total |
|----------|------|-------|--------|-------|
| 0-2      | 3.89 | 0.09  | 0.26   | 4.24  |
| 2-4      | 0.84 | 0.06  | 0.20   | 1.10  |
| 4-8      | 0.77 | 0.04  | 0.08   | 0.89  |
| 8-24     | 0.20 | 0.02  | 0.05   | 0.27  |
| Total    | 5.71 | 0.18  | 0.60   | 6.48  |

3 讨 论

液质联用技术由于其高选择性和高灵敏度,现已成为新药研发,尤其是药物代谢与药动力学研究不可或缺的有力工具<sup>[14-16]</sup>。其中以电喷雾(ESI)方式应用最为广泛。但是近几年,与液相色谱-电喷雾电离-质谱法有关的基质效应逐渐引起人们的关注。有关基质效应<sup>[14-15]</sup>产生的原因,一般认为可能源于待测组分与生物样品中的基质成分在雾滴表面离子化过程的竞争,也有人认为基质效应是由于待测组分与基质中内源性物质共洗脱而引起的。目前报道的确认基质效应的方法有 2 种:一种是标准曲线测定法,另一种方法是利用柱后灌注技术进行测定。通过柱后灌注技术测定,本研究采用的方法没有明显的基质效应。

本研究的血浆、胆汁和尿液的前处理方法中均使用了 96 孔板和自动移液系统,与传统的单个样品处理相比,可大大节省处理时间,提高样品通量,提高工作效率。同时由于尿液和胆汁中含有较多的盐,经过预实验发现,用沉淀蛋白作为预处理方式,信号有明显的离子抑制,所以采用了液-液萃取方法。

本实验液相采用了梯度洗脱方法,首先可以改善峰形,减少前沿和拖尾,提高灵敏度;其次可以缩

短极性差别较大化合物分离时间;再次梯度洗脱也是很好的柱子清洗技术,尤其对于洗脱盐和小量的蛋白等。但是,梯度洗脱也需要再平衡时间,这点限制了它的应用。一般可以采用 2 种方法来解决这个问题,第一,是用死体积小泵,第二,是用柱后分流,都可以减少再平衡时间。另外,也有用十通阀<sup>[16]</sup>,用双泵和双柱采用柱切换,在一个柱子进样时,另一个柱子用起始流动相平衡,这样进样时间可以减少 1/3。

本研究建立了用液质联用技术测定大鼠血浆、尿液和胆汁中氯沙坦浓度的方法,同时,大大降低了生物基质的用量,血浆只用了 0.05 ml,胆汁和尿液只用了 0.02 ml,最低检测限做到了 1 ng/ml,线性范围为 1 000 倍,操作简便易行,可用于该药在大鼠血浆、尿液和胆汁中的含量测定。

[参考文献]

[1] Ritter M A, Furtak C I, Lo M W. An improved method for the simultaneous determination of losartan and its major metabolite, EXP3174, in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. J Pharm Biomed Anal, 1997, 15: 1021-1029.

[2] 刘新民, 戴学伟. 新型血管紧张素 II 受体拮抗剂——洛沙坦临床应用及安全耐受性[J]. 中国新医药, 2003, 2: 57-58.

[3] Díez J. Review of the molecular pharmacology of losartan and its possible relevance to stroke prevention in patients with hypertension[J]. Clin Ther, 2006, 28: 832-848.

[4] Moen M D, Wagstaff A J. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy[J]. Drugs, 2005, 65: 2657-2674.

[5] Soldner A, Spahn-Languth H, Mutschler E. HPLC assays to simultaneously determine the angiotensin-AT1 antagonist losartan as well as its main and active metabolite EXP 3174 in biological material of humans and rats[J]. J Pharm Biomed Anal, 1998, 16: 863-873.

[6] Farthing D, Sica D, Fakhry I, Pedro A, Gehr T W. Simple high-performance liquid chromatographic method for determination of losartan and E-3174 metabolite in human plasma, urine and dialysate[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1997, 704: 374-378.

[7] Zarghi A, Foroutan S M, Shafaati A, Khoddam A. A rapid HPLC method for the determination of losartan in human plasma using a monolithic column [J]. Arzneimittelforschung, 2005, 55: 569-572.

[8] Yeung P K, Jamieson A, Smith G J, Fice D, Pollak P T. Determination of plasma concentrations of losartan in patients by HPLC using solid phase extraction and UV detection[J]. Int J Pharm, 2000, 204: 17-22.

[9] Lastra O C, Lemus I G, Sánchez H J, Pérez R F. Development and validation of an UV derivative spectrophotometric determination of losartan potassium in tablets[J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 33: 175-180.

[10] Ritter M A, Furtak C J, Lo M W. An improved method for the simultaneous determination of losartan and its major metabolite, EXP3174, in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. J Pharm Biomed Anal, 1997, 15: 1021-1029.

[11] Polinko M, Riffel K, Song H, Lo M W. Simultaneous determination of losartan and EXP3174 in human plasma and urine utilizing liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 33: 73-84.

[12] Iwasa T, Takano T, Hara K, Kamei T. Method for the simultaneous determination of losartan and its major metabolite, EXP-3174, in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1999, 734: 325-330.

[13] Kolocouri F, Dotsikas Y, Apostolou C, Kousoulos C, Loukas Y L. Simultaneous determination of losartan, EXP-3174 and hydrochlorothiazide in plasma via fully automated 96-well-format-based solid-phase extraction and liquid chromatography - negative electro spray tandem mass spectrometry[J]. Anal Bioanal Chem, 2007, 387: 593-601.

[14] 齐美玲. 液相色谱-质谱法在生物样品药物定量分析中的基质效应[J]. 药物分析杂志, 2005, 25: 476-479.

[15] Matuszewski B K, Constanzer M L, Chavez-Eng C M. Strategies for the Assessment of Matrix Effect in Quantitative Bioanalytical Methods Based on HPLC-MS/MS[J]. Anal Chem, 2003, 75: 3019-3030.

[16] Janiszewski J S, Rogers K J, Whalen K M, Cole M J, Liston T E, Duchoslav E, et al. A high-capacity LC/MS system for the bioanalysis of samples generated from plate-based metabolic screening[J]. Anal Chem, 2001, 73: 1495-1501.

[本文编辑] 尹 茶