

UPLC-MS/MS 法同时检测人血浆中唑吡坦、右佐匹克隆和扎来普隆的方法研究[△]

魏欣*, 安静, 吴茵, 董占军#, 范理菊, 白万军(河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3194-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.09

摘要 目的:建立快速、准确、可同时检测人血浆中唑吡坦、右佐匹克隆和扎来普隆的分析方法。方法:血浆样品经液-液萃取后,以卡马西平为内标,采用超高效液相色谱-串联质谱法检测。色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC HSS T₃,流动相为 0.1% 氨水-乙腈(梯度洗脱),流速为 0.2 ml/min,柱温为 40 ℃,进样量为 5 μl。采用电喷雾离子源,以多反应监测方式进行正离子扫描,用于定量分析的离子对分别为 m/z 308.2→263.1(唑吡坦)、 m/z 389.3→245.0(右佐匹克隆)、 m/z 306.2→236.1(扎来普隆)、 m/z 237.3→151.2(内标)。结果:唑吡坦、右佐匹克隆、扎来普隆血药浓度分别在 0.02~20.00、0.50~20.00、0.02~20.00 ng/ml 范围内线性关系良好(r 分别为 0.990 1、0.996 8、0.991 7),定量下限分别 0.02、0.50、0.02 ng/ml,检测限分别为 0.01、0.20、0.01 ng/ml;日内、日间 RSD<15%,提取回收率为 88.9%~106.5%,基质效应为 94.8%~106.3%。结论:该方法简便、快速、灵敏度高、专属性好,可用于人血浆中唑吡坦、右佐匹克隆和扎来普隆的同时检测。

关键词 超高效液相色谱-串联质谱法;唑吡坦;右佐匹克隆;扎来普隆;检测

Study on Simultaneous Determination Method of Zolpidem, Dexzopiclone and Zaleplon in Human Plasma by UPLC-MS/MS

WEI Xin, AN Jing, WU Yin, DONG Zhanjun, FAN Liju, BAI Wanjun(Dept. of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To develop a method for rapid, accurate and simultaneous determination of dexzopiclone, zolpidem and zaleplon in human plasma. METHODS: After the plasma sample was processed by liquid-liquid extraction, UPLC-MS/MS was established to detect plasma sample with carbamazepine as internal standard. The separation was performed on a Waters ACQUITY UPLC HSS T₃ column with mobile phase composed of 0.1% ammonium solution-acetonitrile (gradient elution) at flow rate of 0.2 ml/min. The column temperature was set at 40 ℃, and sample size was 5 μl. The detection was performed by multiple reaction monitoring (MRM) via electrospray ionization (ESI) source in positive mode. The mass transition ion-pairs were as follows: m/z 308.2→263.1(zolpidem), m/z 389.3→245.0(dexzopiclone), m/z 306.2→236.1(zaleplon), m/z 237.3→151.2(internal standard). RESULTS: The linear range of zolpidem, dexzopiclone and zaleplon were 0.02-20.00, 0.50-20.00, 0.02-20.00 ng/ml, respectively ($r=0.990\ 1, 0.996\ 8, 0.991\ 7$). LLOQ of them were 0.02, 0.50, 0.02 ng/ml, and detection limit were 0.01, 0.20, 0.01 ng/ml. RSDs of intra-day and inter-day were all lower than 15%; extraction recovery were 88.9%-106.5%; matrix effect were 94.8%-106.3%. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid, sensitive and specific, and it can be used for simultaneous determination of zaleplon, zolpidem and dexzopiclone in human plasma.

KEYWORDS UPLC-MS/MS; Zolpidem; Dexzopiclone; Zaleplon; Determination

非苯二氮草类药物(Non-Benzodiazepines, NBZD)是继传统的巴比妥类、苯二氮草类催眠药后发展起来的第3代镇静催眠药。该类药于20世纪80年代问世,以唑吡坦(Zolpidem)、右佐匹克隆(Dexzopiclone)和扎来普隆(Zaleplon)为代表,可直接作用于中枢神经系统,具有镇静催眠、抗焦虑、抗惊厥及肌肉松弛等作用,但可产生暂时性记忆缺失等不良反应。由于这类药物具有用量少、起效快、半衰期短、代谢快等特点^[1],易被不法分子用来作为实施犯罪活动的工具^[2-3],故在案件侦破及临床抢救中,亟需建立快速、有效的分析定量方法。因此,本试验在已有文献的基础上,建立了简便、快速、且可同时检测人

血浆中唑吡坦、右佐匹克隆和扎来普隆浓度的超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法,为急诊科鉴定此类药物中毒提供了切实可行的检测手段。

1 材料

1.1 仪器

LC-30AD型超高效液相色谱系统(日本岛津公司);AB Sciex Triple Quad 5500型三重四级杆串联质谱仪(美国AB公司);Zentrifuge 1602型高速低温离心机(德国Hettich公司);KQ3200E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);AB204-S标准型分析天平(瑞士Mettler Toledo公司);XW-80A型旋涡混合器(上海精科实业有限公司)。

1.2 药品与试剂

唑吡坦对照品(批号:171258-200601,纯度:99.0%)、右佐匹克隆对照品(批号:100871-200801,纯度:100.0%)、扎来普隆对照品(批号:100670-200401,纯度:98.5%)、卡马西平对照

[△] 基金项目:河北省科技计划项目(No.14273002D)

* 副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0311-85988004。E-mail:13933171365@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学、药理学。电话:0311-85988604。E-mail:13313213656@126.com

品(内标,批号:100142-201105,纯度:99.0%)均购自中国食品药品检定研究院;二氯甲烷、正己烷、乙酸乙酯、乙腈、甲醇、甲酸、甲酸铵均为色谱纯,氢氧化钠为分析纯,水为纯净水。空白血浆来源于我院体检中心。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

色谱柱: Waters ACQUITY UPLC HSS T₃ (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm); 流动相: 0.1%氨水(A)-乙腈(B), 梯度洗脱(0~1.00 min, 70% A; >1.00~6.00 min, 70% A→10% A; >6.00~7.00 min, 10% A; >7.00~7.01 min, 10% A→70% A; >7.01~10.00 min, 70% A); 流速: 0.2 ml/min; 柱温: 40 °C; 进样量: 5 μl。

采用电喷雾离子源(ESI), 以多反应监测(MRM)模式扫描, 正离子方式检测。电喷雾电压(IS): 5 500V; 离子源温度(TEM): 650 °C; 气帘气(CUR)压力: 35 psi; 碰撞气(CAD)压力: 8 kPa; 辅助气1(GS1)压力: 65 psi; 辅助气2(GS2)压力: 65 psi; 射入电压(EP): 10 V; 射出电压(CXP): 14 V; 其余质谱参数见表1。

表1 质谱参数

Tab 1 Parameters of mass spectrometry

待测物	母离子 m/z	子离子 m/z	驻留时间, ms	去簇电压, eV	碰撞能, eV
唑名坦	308.2	263.1	50.0	90.0	34.0
右佐匹克隆	389.3	245.0	50.0	65.0	24.6
扎来普隆	306.2	236.1	50.0	100.0	38.0
内标	237.3	151.2	50.0	100.0	30.4

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液 精密称取各对照品适量, 分别置于10 ml量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得唑名坦、右佐匹克隆、扎来普隆质量浓度约为1 mg/ml的对照品贮备液, 置-20 °C冰箱中保存。精密吸取各对照品贮备液适量, 置于同一量瓶中, 用甲醇配制成质量浓度为1 mg/ml的混合对照品贮备液, 并逐级稀释成质量浓度为200、100、50、10、5、2、1、0.5、0.2 ng/ml的系列混合对照品溶液。

2.2.2 内标溶液 精密称取内标对照品适量, 置于10 ml量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得质量浓度为1 mg/ml的内标贮备液, 置-20 °C冰箱中保存。精密吸取内标贮备液适量, 置于100 ml量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 配制成质量浓度为10 μg/ml的内标溶液, 备用。

2.3 血浆样品处理

取血浆0.1 ml, 置于1.5 ml塑料离心管中, 加入内标溶液10 μl, 涡旋混匀15 s, 加入0.01 mol/L氢氧化钠溶液10 μl, 涡旋混匀15 s, 加入萃取溶液[二氯甲烷-正己烷-乙酸乙酯(5:4:1, V/V/V)]400 μl, 涡旋混匀1 min, 以离心半径5 cm、转速14 000 r/min高速离心5 min, 取上清液, 用氮气吹干, 残渣用80%乙腈复溶, 取5 μl进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 通过比较空白血浆与含药血浆样品, 考察内源性物质是否会对检测造成影响。结果显示, 在“2.1”项色谱与质谱条件下, 内源性物质无明显干扰, 唑名坦、右佐匹克隆、扎来普隆与内标峰形良好, 保留时间分别为5.75、5.25、5.35 min。其典型色谱图见图1。

2.4.2 标准曲线制备和定量下限考察 取空白血浆及相应质量浓度的混合对照品溶液各适量, 分别配制成相当于唑名坦质量浓度为0.02、0.05、0.10、0.20、0.50、1.00、5.00、10.00、16.00、20.00 ng/ml, 右佐匹克隆质量浓度为0.50、1.00、5.00、10.00、16.00、20.00 ng/ml, 扎来普隆质量浓度为0.02、0.05、0.10、0.20、

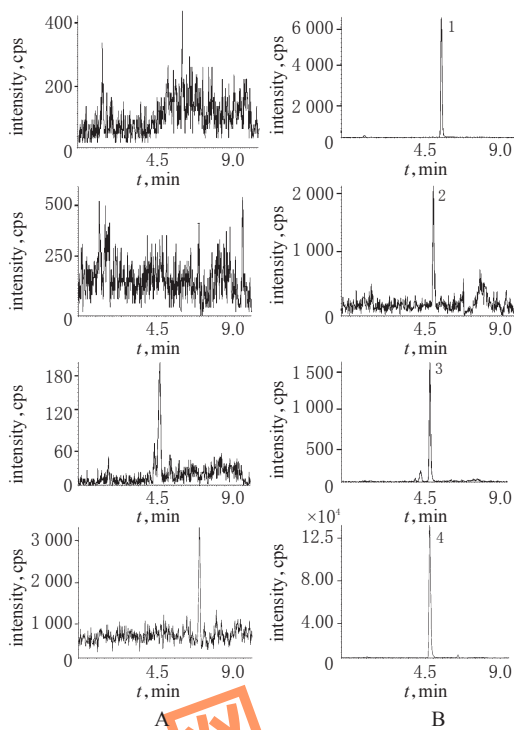


图1 典型色谱图

A. 空白血浆; B. 空白血浆+待测物+内标; 1. 唑名坦; 2. 右佐匹克隆; 3. 扎来普隆; 4. 内标

Fig 1 Typical chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+analyte+internal standard; 1. zolpidem; 2. eszopiclone; 3. zaleplon; 4. internal standard

0.50、1.00、5.00、10.00、16.00、20.00 ng/ml的血浆样品, 按“2.3”项下方法处理后, 进样测定, 记录色谱图。以待测物质量浓度(x)为横坐标、待测物与内标峰面积的比值(y)为纵坐标, 用加权最小二乘法(加权系数 $w=1/x^2$)进行线性回归, 得回归方程分别为——唑名坦: $y_{\text{唑}} = 1.650 0x_{\text{唑}} + 0.014 1$ ($r=0.990 1, n=3$); 右佐匹克隆: $y_{\text{右}} = 0.020 8x_{\text{右}} - 0.000 4$ ($r=0.996 8, n=3$); 扎来普隆: $y_{\text{扎}} = 0.400 0x_{\text{扎}} + 0.003 4$ ($r=0.991 7, n=3$)。结果表明, 唑名坦、右佐匹克隆、扎来普隆血药浓度分别在0.02~20.00、0.50~20.00、0.02~20.00 ng/ml范围内线性关系良好, $r>0.990$; 其定量下限分别为0.02、0.50、0.02 ng/ml, 检测限分别为0.01、0.20、0.01 ng/ml。

2.4.3 精密度与准确度试验 分别配制唑名坦低、中、高质量浓度(0.05、0.50、16.00 ng/ml, 下同)的血浆样品, 右佐匹克隆低、中、高质量浓度(0.50、5.00、16.00 ng/ml, 下同)的血浆样品, 扎来普隆低、中、高质量浓度(0.05、0.50、16.00 ng/ml, 下同)的血浆样品各5份, 连续测定3 d, 根据当日标准曲线计算各待测物的实测质量浓度, 考察各质量浓度下的精密度与准确度。结果显示, 三者日内、日间RSD<15%, 回收率为88.6%~112.2%, 表明方法的精密度、准确度良好。精密度与准确度试验结果见表2。

2.4.4 提取回收率和基质效应试验 分别配制唑名坦、右佐匹克隆、扎来普隆低、中、高质量浓度的血浆样品, 每质量浓度取5样本分析, 按“2.3”项下方法处理后, 进样分析, 记录相应峰面积(C)。取空白血浆适量, 按“2.3”项下方法处理后加入适量相应质量浓度的对照品溶液, 使最终质量浓度与前者相对应, 每质量浓度取5样本分析, 记录相应峰面积(B)。取相应质量浓度的对照品溶液适量, 不经处理, 直接进样分析, 记录相

表2 精密度与准确度试验结果($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Results of precision and accuracy tests($\bar{x} \pm s$)

待测物	理论质量浓度,ng/ml	日内精密度($n=5$)			日间精密度($n=3$)		
		实测质量浓度,ng/ml	RSD, %	回收率, %	实测质量浓度,ng/ml	RSD, %	回收率, %
唑吡坦	0.05	0.056 ± 0.002	5.4	112.2	0.053 ± 0.006	11.7	106.2
	0.50	0.512 ± 0.028	6.3	102.4	0.487 ± 0.068	12.9	97.4
	16.00	14.180 ± 0.640	4.8	88.6	15.520 ± 1.630	10.5	97.0
右佐匹克隆	0.50	0.482 ± 0.032	7.9	96.4	0.471 ± 0.034	8.9	94.2
	5.00	5.100 ± 0.400	7.6	102.0	4.920 ± 0.480	8.4	98.4
	16.00	15.700 ± 1.200	4.5	98.1	14.620 ± 0.780	7.2	91.4
扎来普隆	0.05	0.046 ± 0.004	9.3	92.2	0.047 ± 0.004	7.4	94.0
	0.50	0.545 ± 0.069	12.8	109.0	0.465 ± 0.007	13.7	93.0
	16.00	15.580 ± 0.214	13.1	97.4	16.670 ± 1.270	8.8	104.2

应峰面积(A)。按公式:提取回收率($\%$)= $C/B \times 100\%$ 、基质效应($\%$)= $B/A \times 100\%$ 计算。结果显示,唑吡坦、右佐匹克隆和扎来普隆的提取回收率为88.9%~106.5%,内标的提取回收率为90.3%;基质效应为94.8%~106.3%,内标的基质效应为104.3%,符合生物样品检测要求^[4]。提取回收率和基质效应试验结果见表3。

表3 提取回收率和基质效应试验结果($n=5$)Tab 3 Results of extraction recovery and matrix effect tests ($n=5$)

待测物	理论质量浓度,ng/ml	提取回收率, %	基质效应, %
唑吡坦	0.05	88.9	105.5
	0.50	99.6	97.3
	16.00	103.4	94.8
右佐匹克隆	0.50	95.6	99.8
	5.00	101.8	105.1
	16.00	99.6	102.2
扎来普隆	0.05	106.5	102.2
	0.50	103.8	97.8
	16.00	104.6	106.3
内标	1 000	90.3	104.3

2.4.5 稳定性试验 配制唑吡坦、右佐匹克隆和扎来普隆低、高质量浓度的血浆样品,分别考察在室温下放置24 h和经历3次冻融循环(-20 °C~20 °C)后的稳定性。结果显示,各样品的RSD < 15%,表明各待测物在上述条件下稳定。稳定性试验结果见表4。

表4 稳定性试验结果($\bar{x} \pm s, n=3$)Tab 4 Results of stability tests($\bar{x} \pm s, n=3$)

待测物	理论质量浓度,ng/ml	室温放置24 h		经历3次冻融循环	
		实测质量浓度,ng/ml	RSD, %	实测质量浓度,ng/ml	RSD, %
唑吡坦	0.05	0.048 ± 0.006	11.68	0.052 ± 0.049	5.84
	16.00	15.756 ± 1.789	11.35	15.962 ± 1.198	7.51
右佐匹克隆	0.50	0.484 ± 0.037	7.69	0.503 ± 0.022	4.29
	16.00	15.928 ± 1.327	8.33	15.141 ± 1.255	8.32
扎来普隆	0.05	0.048 ± 0.005	10.29	0.047 ± 0.004	8.93
	16.00	15.918 ± 1.121	7.04	15.380 ± 1.475	9.59

3 讨论

3.1 检测方法比较

目前,国内外主要采用气相色谱法^[5]、液相色谱法^[6]、气质联用法^[7]、液质联用法^[8-9]等对NBZD血药浓度进行检测。这些方法或多或少存在灵敏度低、样品处理过程复杂、分析时间长等问题。有文献报道,采用荧光色谱法(HPLC-FLU法)测定人血浆中唑吡坦的浓度,灵敏度虽有很大提高,但操作过程繁杂,系统误差大,而且进样体积大,色谱柱耐受性差^[10-12]。吴海等^[13]

采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法同时测定了家兔全血中佐匹克隆、唑吡坦和扎来普隆的浓度,但其分析时间长,检测限为1~3 ng/ml。

UPLC-MS/MS法集液相色谱的高分离能力和质谱的高灵敏度、强结构定性等特征于一体,具有专属性强、快速、灵敏、准确、可靠等优点,是化学成分定性定量分析的有力工具。本研究采用UPLC-MS/MS法快速、准确地检测人血浆唑吡坦、右佐匹克隆和扎来普隆的浓度,可应用于临床和法医毒物相关物质的检测、鉴定^[14],为急诊科和法医鉴定此类药物中毒提供了技术支持,同时也为治疗药物监测及临床合理用药提供了参考依据。

3.2 液-液萃取条件的选择

前期试验比较了不同萃取时间(0.5、1、2、3、4、5 min)对3种待测物提取回收率的影响,结果表明,各萃取时间下提取回收率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。为保证萃取效率,最终将萃取时间确定为1 min。前期试验还比较了0、0.01、0.02、0.05、0.10 mol/L 氢氧化钠溶液对萃取的影响,结果表明,当氢氧化钠浓度为0.01 mol/L时,3种待测物均有较高的萃取率,提示低浓度的碱性萃取液有利于该类物质的萃取,故最终将氢氧化钠的浓度确定为0.01 mol/L。此外,试验还考察了不同体积(100、200、400、600 μl)萃取溶剂(二氯甲烷-正己烷-乙酸乙酯)对萃取效率的影响,结果显示,随着萃取溶剂体积的增加,各待测物提取回收率也随之增大,故最终将萃取溶剂的体积确定为400 μl。

综上,本试验建立了同时检测人血浆中唑吡坦、扎来普隆和右佐匹克隆的UPLC-MS/MS法,该方法具有操作简便、灵敏度高、检测快速等特点,可用于人血浆中NBZD的同时检测。

参考文献

- [1] 陆维君.抗失眠药物的临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(6): 235.
- [2] Meatheall RC. Zopiclone fatality in a hospitalized patient [J]. *J Forensic Sci*, 1997, 42(2): 340.
- [3] 孟瑞, 卢敏. 佐匹克隆中毒32例的救治体会[J]. 泰山医学院学报, 2010, 31(11): 874.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 363-368.
- [5] Debruyne D, Lacotte J, Hurault de Ligny B, et al. Determination of zolpidem and zopiclone in serum by capillary column gas chromatography[J]. *J Pharm Sci*, 1991, 80(1): 71.
- [6] 杨丽君, Rochholz G. 反相高效液相色谱法测定血清中的佐匹克隆[J]. 色谱, 2002, 20(3): 256.
- [7] 王占良, 张建丽, 张亦农. 气相色谱-质谱联用法检测保

37例精神分裂症患者棕榈酸帕利哌酮注射液血药浓度监测及其影响因素分析[△]

曲衍衍^{1,2*}, 沈珍贤^{1,2}, 张忠东^{1,2#} (1.无锡市精神卫生中心, 江苏 无锡 214151; 2.南京医科大学附属无锡同仁国际康复医院, 江苏 无锡 214151)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3197-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.10

摘要 目的:探讨精神分裂症患者棕榈酸帕利哌酮注射液血药浓度监测的影响因素。方法:选择无锡市精神卫生中心2012年9月—2015年6月使用棕榈酸帕利哌酮注射液,并进行血药浓度监测的精神分裂症患者37例,对其监测结果进行统计、分析,初步探讨其影响因素。结果:共监测棕榈酸帕利哌酮血药浓度37次,平均血药浓度(以帕利哌酮计)为(17.72±13.46)ng/ml,监测结果在目标值范围内(10~60 ng/ml)的有24次(64.86%);男性患者平均血药浓度低于女性患者,差异有统计学意义($P<0.05$);不同年龄段患者平均血药浓度间的差异无统计学意义($P>0.05$);不同日剂量患者血药浓度/剂量比间的差异无统计学意义($P>0.05$);联合用药的患者平均血药浓度高于单药治疗的患者,差异有统计学意义($P<0.05$);疗效判定为“缓解”的患者平均血药浓度与“无效”的患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:帕利哌酮血药浓度受患者年龄及联合用药等因素的影响,临床可根据血药浓度监测结果及患者症状优化治疗方案,促进合理用药。

关键词 棕榈酸帕利哌酮注射液;血药浓度;性别;年龄;日剂量;联合用药;精神分裂症

Monitoring of Plasma Concentration and Analysis of Influential Factors for Paliperidone Palmitate Injection in 37 Patients with Schizophrenia

QU Kankan^{1,2}, SHEN Zhenxian^{1,2}, ZHANG Zhongdong^{1,2} (1.Wuxi Mental Health Center, Jiangsu Wuxi 214151, China; 2.Wuxi Tongren International Rehabilitation Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214151, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the influential factors for plasma concentration of paliperidone palmitate injection for patients with schizophrenia. **METHODS:** 37 schizophrenia patients who used Paliperidone palmitate injection and took plasma concentration monitoring in Wuxi Mental Health Center from Sept. 2012 to Jun. 2015 was selected, the results were statistically analyzed, and the influential factors were preliminary explored. **RESULTS:** Totally 37 times were conducted for the plasma concentration monitoring for paliperidone with the average plasma concentration of (17.72±13.46) ng/ml, and 24 times (accounting for 64.86%) in the range of (10-60 ng/ml); the average plasma concentration of male patients was lower than that of female patients, the difference was statistically significant ($P<0.05$); there was no significant difference in the average plasma concentration among different ages ($P>0.05$); there was also no significant difference in plasma concentration/dose ratio in patients with different daily dose ($P>0.05$); the average plasma concentration of patients with combination treatment was higher than that of single drug, the difference was statistically significant ($P<0.05$); and there was no significant difference in the average plasma concentration of relieved patients and ineffective treatment patients ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The plasma concentration of paliperidone palmitate is affected by age, combination treatment and other factors, clinic can optimize the therapeutic regimen based on monitoring results of plasma concentration and patients' symptoms to promote the rational drug use.

KEYWORDS Paliperidone palmitate injection; Plasma concentration; Gender; Age; Daily dosage; Drug combination; Schizophrenia

精神分裂症是一种具严重致残性的精神障碍疾病,目前我国有重症精神分裂症的患者约780万人^[1]。新型抗精神病药

物如帕利哌酮等凭借其突出的临床疗效及安全性,已成为精神病治疗的一线药物^[2]。棕榈酸帕利哌酮是帕利哌酮的前体

- 健品中8种安眠镇静类药物[J].质谱学报,2009,30(5):282.
- [8] 刘苍松,于忠山,董颖. LC-MS/MS法测定人血中唑吡坦成分[J].刑事技术,2008,33(3):9.
- [9] 张蕾萍,周红,董颖,等. 血液和尿液中右旋佐匹克隆鉴定1例[J].中国法医学杂志,2012,27(5):410.
- [10] 宋洪杰,李珍,石晶,等. 酒石酸唑吡坦的药动学和生物利用度研究[J].中国临床药理学杂志,2000,16(2):122.

- [11] 宋洪杰,李珍,石晶,等. 高效液相色谱-荧光检测法测定人血浆唑吡坦的浓度[J].中国药理学杂志,2001,36(5):333.
- [12] 苗彩云,陈江飞,朱素燕,等. HPLC-荧光法测定大鼠微量血浆中酒石酸唑吡坦的含量[J].中国药房,2016,27(4):468.
- [13] 吴海,晏晓军,高汨,等. LC-MS/MS同时检测全血中佐匹克隆、唑吡坦和扎来普隆[J].刑事技术,2013,38(2):22.
- [14] 张蕾萍,黄霜,舒翠霞,等. UPLC-MS/MS检验尿液中的扎来普隆和5-氧-扎来普隆[J].刑事技术,2015,40(2):122.

△基金项目:无锡市科技计划项目(No.CSZ0N1317)
*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0510-83219276。E-mail:qkklucky@163.com
#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0510-83219326。E-mail:zzde_831@163.com

(收稿日期:2016-01-17 修回日期:2016-05-13)
(编辑:张元媛)