基于LC-MS/MS法测定精神障碍患者血清中伏硫西汀浓度的不确定度分析

丁勇宇[1],戴丽静[2],巫贵兰[1],邹祎[1],陈玉清[2],温耀祺[2],王震霖[2],温预关[2*](1.惠州市第二人民医院药学部,广东 惠州 516001;2.广州医科大学附属脑科医院药学部,广东 广州 510370)

摘要:目的 分析基于HPLC-MS/MS法测定精神障碍患者血清中伏硫西汀浓度的不确定度。**方法** 测定人血清中伏硫西汀浓度,采用A类评定法计算重复性测量引入的不确定度,采用B类评定法计算标准品称量、纯度、溶液配制、含药血清配制、提取回收率、基质效应、标曲拟合以及仪器测定引入的不确定度,并计算合成和扩展不确定度。**结果** 当P=95%置信概率(k=2)时,人血清中低(0.6 ng·mL^{-1})、中(60 ng·mL^{-1})、高(120 ng·mL^{-1})浓度伏硫西汀的扩展不确定度分别为0.67、4.10和10.49 ng·mL^{-1}。**结论** 本研究方法准确度高,适用于伏硫西汀的血药浓度监测。不确定度主要由标曲拟合引入,低浓度时标曲拟合引入的不确定度值较高。设定合理的线性范围可提高测定结果准确性。

关键词:伏硫西汀;不确定度;HPLC-MS/MS;血清药物浓度

中图分类号:R917 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-229X(2026)03-0185-06

Doi:10.12048/j.issn.1674-229X.2026.03.005

Uncertainty Analysis of Serum Vortioxetine Concentration in Patients with Mental Disorders Based on LC-MS/MS Method

DING Yongyu[1], DAI Lijing[2], WU Guilan[1], ZOU Yi[1], CHEN Yuqing[2], WEN Yaoqi[2], WANG Zhenlin[2], WEN Yuguan[2*] (1. *Department of Pharmacy, Huizhou Second People's Hospital, Huizhou, Guangdong* 516001, *China*; 2. *Department of Pharmacy, The Affiliated Brain Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong* 510370, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess uncertainty in the determination of vortioxetine concentrations in serum from patients with psychiatric disorders using HPLC-MS/MS methodology. **METHODS** For the determination of vortioxetine concentration in human serum, the uncertainty introduced by repeated measurements was evaluated using the type A evaluation. The uncertainties contributed from standard weighing, purity, solution preparation, preparation of drug-containing serum, extraction recovery, matrix effect, calibration curve fitting and instrumental precision were assessed using the type B evaluation. Subsequently, the synthetic and extended uncertainties were calculated. **RESULTS** The extended uncertainties for low (0.6 ng·mL^{-1}), medium (60 ng·mL^{-1}), and high (120 ng·mL^{-1}) concentrations of vortioxetine in human serum were 0.67, 4.10 , and 10.49 ng·mL^{-1}, respectively, when confidence probability was P=95% (k=2). **CONCLUSION** The method employed in this study exhibits high accuracy and is suitable for the therapeutic drug monitoring of vortioxetine. The primary source of uncertainty arises from the calibration curve fitting, with particularly elevated uncertainty values introduced at the low concentration (0.6 ng·mL^{-1}). Implementing a rational linear range and optimizing calibration curve fitting can enhance the accuracy of measurement results.

KEYWORDS: vortioxetine; uncertainty; HPLC-MS/MS; serum drug concentration

伏硫西汀(vortioxetine,VTX)在临床上用于治疗重症抑郁症,在改善抑郁症状和认知功能障碍方面具有显著疗效,且安全性和耐受性良好[1,2]。作为新型多模式抗抑郁药,伏硫西汀通过5-HT再摄取抑制和受体活性两种药理学作用模式的组合起作用,是5-HT$_3$、5-HT$_7$和5-HT$_{1D}$受体拮抗剂、5-HT$_{1A}$受体激动剂、5-HT$_{1B}$受体部分激动剂和5-HT转运蛋白抑制剂[3]。2017年欧洲神经精神药理学与药物精神病学

基金项目:广东省药学会科学研究基金(2024A34);2024年惠州市医疗卫生领域科技计划项目(2024CZ010140);中华国际医学交流基金会医药临床与成果转化基金-临床药学发展专项基金项目(Z-2014-08-2309-5)

作者简介:丁勇宇,主管药师,研究方向:医院药学个体化药学服务 *__通信作者:__温预关,主任药师,研究方向:个体化用药及药代动力学研究,E-mail:wenyuguande@163.com

协会（Arbeitsgemeinschaft fürNeuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie，AGNP）发布的治疗药物监测（Theraputic drug monitoring，TDM）指南中，将伏硫西汀治疗药物监测（Therapeutic drug monitoring，TDM）作为二级推荐[4]，表明TDM对伏硫西汀临床个体化给药具有重要意义。目前关于测定人血中伏硫西汀的方法主要为高效液相色谱串联质谱（High performance liquid chromatography tandem-mass spectrometry，HPLC-MS/MS）法，该方法专属性强，灵敏度高，可实现快速、准确分析，被广泛应用。在分析代表测试样品中参数测量值的实验室结果时，不仅要知道结果的准确性，还要了解测量值的正确性[5]。不确定度指表征合理地赋予被测量值的分散性，是反映测量结果数据准确性和可靠性的参数中国合格评定，国家认可委员会（China National Accreditation Service for Conformity Assessment，CNAS）17025、15189认证体系明确提出检测方法的不确定度评估要求[6,7]。不确定度分析可评估检测方法的准确性，从而准确测定患者体内药物浓度，提高治疗药物监测结果的可靠性，帮助临床优化个体化给药，提高用药精准度。

目前暂无关于测定精神障碍患者血清中伏硫西汀浓度的不确定度评定的研究，本研究旨在评定HPLC-MS/MS法测定伏硫西汀的血清浓度，根据不确定度相关指南规范[8,9]，并参考相关文献[10-13]，分析HPLC-MS/MS法测定精神障碍患者血清中伏硫西汀浓度的不确定度以及对测定结果的影响。

1 仪器与材料

高效液相色谱串联质谱仪，HPLC-MS/MS-8050（岛津，日本），色谱柱，Agilent XDB-C_{18}（4.6 mm×50.0 mm，1.8 μm，岛津，日本），旋涡混合器，XW-80A（上海医科大学仪器厂，中国），电子分析天平，BT25S（Sartorius，德国），高速离心机，5424R（Eppendorf，德国），冰箱4 ℃、-20 ℃（SIEMENS，德国），冰箱-70 ℃，990 SERIES（Thermo，美国），超纯水纯化系统，MILLI-Q（MilliporeCorporation，美国），数控超声清洗仪，KQ-500DB（昆山市超声仪器有限公司，中国），10、20、100、1 000 μL微量移液器（Eppendorf，德国），甲醇、乙腈，质谱级（Merck，德国），中、长链脂肪乳注射液，10%/250 mL，批号：2110231（Merck，德国），甲酸铵，质谱级，批号：BCBR0241V（Sigma，美国），伏硫西汀（$C_{18}H_{22}N_2S$，批号：1-CAL-45-1，含量：98%，TRC-CANADA），氢溴酸伏硫西汀-d_8，$C_{18}H_{15}D_8BrN_2S$，批号：2-GAC-69-2，含量：98%，TRC-CANADA）

2 方法

2.1 测定条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱：Agilent XDB-C_{18}（4.6 mm×50.0 mm，1.8 μm）；流动相A相：甲醇-水（75∶25，*v/v*），含5 mmoL·L^{-1}甲酸铵、0.1%甲酸；B相：甲醇，A∶B=70∶30，*v/v*；等度洗脱；流速：1.0 mL·min^{-1}，柱温：40 ℃，进样量：1 μL。

2.1.2 质谱条件 正离子扫描，MRM检测模式，ESI电离，雾化器流量：3 L·min^{-1}；接口温度：300 ℃；干燥气流量：10 L·min^{-1}；DL温度：250 ℃；加热气流量：10 L·min^{-1}；加热块温度：400 ℃；扫描时间：250 ms；定性定量离子对：伏硫西汀：299.20→150.10；伏硫西汀-d_8：307.20→154.10。

2.2 溶液配制

2.2.1 分析物储备液与工作液的配制 称取伏硫西汀约10.0 mg置于称量瓶中，加入甲醇溶液溶解，配得浓度约为10 mg·mL^{-1}的储备液，涡旋混匀。取储备液适量，用甲醇稀释成浓度分别为0.2、1、10、40、80、140、160 ng·mL^{-1}的标准曲线工作液及0.6、60、120 ng·mL^{-1}的低、中、高浓度质控工作液。

2.2.2 内标储备液与工作液的制备 取氢溴酸伏硫西汀-d_8，用甲醇配得最终浓度约为1 mg·mL^{-1}的储备液，涡旋混匀。取适量储备液，用甲醇稀释成50 ng·mL^{-1}的内标工作液。

2.2.3 血清样本前处理 EP管中加入工作液5 μL和空白血清95 μL，涡旋震荡15 s，加入内标工作液20 μL、沉淀剂乙腈500 μL，涡旋15 s，在14.65×10^3 r·min^{-1}条件下离心5 min，取上清液100 μL进样。

2.3 标准曲线与定量方法

采用内标法进行定量计算，以伏硫西汀与内标的色谱峰面积比为纵坐标，用加权（$W=1/x^2$）最小二乘法以血清中伏硫西汀浓度（x）与峰面积比（y）进行线性回归，标准曲线方程为$y=ax+b$，a为斜率，b为截距。

2.4 不确定度评估框架

A类评定为重复性测量，B类评定为标准品称量、溶液配制、含药血清配制、提取回收率、基质效应、标曲拟合和仪器测定。

3 结果

3.1 测量重复性(A类评定)

配制低、中、高质量浓度的LQC、MQC、HQC质控样品溶液3批,每批平行配制6份(m=3,n=6),测量结果见表1。

表1 样品重复测量结果

批次	伏硫西汀质量浓度/ng·mL^{-1}		
第一批	0.60	60	120
	0.57	62.1	123.86
	0.55	62.97	126.11
	0.58	63	124.82
	0.59	63.09	122.94
	0.58	62.35	122.77
	0.59	63.03	124.95
第二批	0.59	62.46	117.76
	0.6	60.56	123.17
	0.61	63.75	119.44
	0.59	60.35	123.05
	0.59	62.52	118.97
	0.57	61.18	125.45
第三批	0.62	60.87	121.13
	0.62	60.78	122.95
	0.62	63.43	120.42
	0.61	63.41	122.6
	0.61	61.92	121.01
	0.61	60.91	121.31

根据贝塞尔公式计算得出合并样本标准差:

$$S_p(x, QC) = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{m}\sum_{k=1}^{n}(x_{jk} - \bar{x}_j)^2}{m(n-1)}}$$

式中j为批次,k为每批样品测定次数。

低、中、高质量浓度质控样品标准偏差均值公式为:

$$S_p(\overline{x}, QC) = \frac{S_p(x, QC)}{\sqrt{mn}}$$

则相对标准测量不确定度为:

$$u_r(1, QC) = \frac{S_p(\bar{x}, QC)}{\bar{x}_{total}}$$

则伏硫西汀低、中、高质量浓度质控样品的相对标准测量不确定度分别为:$u_r(1, L)$=0.004 765,$u_r(1, M)$=0.004 106,$u_r(1, H)$=0.000 190,该因素引入的不确定度占比为1.035 8%。

3.2 天平称量(B类评定)

天平称量引入不确定度主要源于标准品称量,本研究采用精度为十万分之一的电子天平称取伏硫西汀标的准品,以天平自动调零为1次扣皮。天平称量引入的不确定度公式为:

$$u_c(m) = \sqrt{u^2(m) + u^2(\triangle, zeroing) + u^2(\triangle, nonlinear)}$$

其中,$u(m)$为重复性误差,已在重复性试验中考察,故此处不考虑$u(m)$。$(\triangle, zeroing)$为自动调零误差,$u(\triangle, nonlinear)$为天平非线性误差,$u(\triangle, nonlinear)=a/\mathrm{k}$,$a=a_0$,随机变量半宽$a$=0.5$e$,天平分度$e$=0.01 mg,根据矩形分布,k=$\sqrt{3}$。$u_r(2) = \frac{u_c(m)}{w}$,则称量标准品9.44 mg(按伏硫西汀计)的相对标准测量不确定度为$u_r(2)$=0.000 432,该因素引入的不确定度占比为0.148 3%。

3.3 对照品纯度(B类评定)

按矩形分布,k=$\sqrt{3}$,则由对照品纯度引入的相对标准不确定度为:$u_r(3) = (1 - 98\%)/\sqrt{3}$ =0.000 577,该因素引入的不确定度占比为0.198 0%。

3.4 溶液配制(B类评定)

量瓶和移液器作为实验室中常用的量取液体体积的仪器,其准确度直接关系到实验结果的可靠性。本研究溶液配制引入的不确定度主要源于量瓶及移液枪,配制过程中使用了10 mL的A级容量瓶(V)、1~10 μL(P_1)、2~20 μL(P_2)、10~100 μL(P_3)、20~200 μL(P_4)、100~1 000 μL(P_5)移液枪,根据《JJG 196-2006常用玻璃量器》和《中华人民共和国移液器检定规程》(JJG 646-2006),在标准温度20 ℃时,V、P_1~P_5的最大允差a分别为±2%、±8%、±4%、±2%、±1.5%、±1%,1 000 μL移液枪吸取250 μL时的最大允差为P_6=1.5%。

按三角形分布,k=$\sqrt{6}$,$u_r(\mathrm{V})=u_r(\mathrm{P})=\frac{a}{k\bar{x}}$。则容量瓶及移液枪的测量不确定度分别为:$u_r(V_{10\,mL})$=0.000 816,$u_r(P_1)$=0.003 266,$u_r(P_2)$=0.000 816,$u_r(P_3)$=0.000 082,$u_r(P_4)$=0.000 031,$u_r(P_5)$=0.000 004,$u_r(P_6)$=0.000 006。

配制储备液时使用了10 mL容量瓶2次,配制工作液时使用了10 μL移液枪1次、20 μL移液枪2次、200 μL移液枪3次,1000 μL移液枪16次,用1 000 μL移液枪吸取250 mL 4次,计算溶液配制的相对标准不确定度:

$$u_r(4) = \sqrt{2u_r^2(V_{10\,mL}) + u_r^2(P_1) + 2u_r^2(P_2) + 3u_r^2(P_4) + 16u_r^2(P_5) + 4u_r^2(P_6)} = 0.003652$$

则溶液配制引入的不确定度占比为1.252 3%。

3.5 含药血清样品配制(B类评定)

在配制含药标准样品和质控样品过程中,会引入一定的测量不确定度。本研究配制含药标准样品时使用10 μL移液枪吸取5 μL 7次、100 μL移液枪7次。对于含药质控样品,使用10 μL移液枪吸取5 μL 3次、100 μL移液枪3次。则计算含药血浆样品配制的相对标准不确定度为:

$$u_r(5)=\sqrt{10u_r^2(P_1)+10u_r^2(P_3)}=0.010\,331$$

则含药血清样品配制引入的不确定度占比为3.542 8%。

3.6 提取回收率(B类评定)

精密吸取混合空白基质95 μL,分别加入低、中、高浓度质控工作液各5 μL,每个浓度6个重复,按"2.2.3"项下方法操作,得伏硫西汀及内标的峰面积A;另取混合空白基质95 μL制备18个重复的双空白样品,加入500 μL乙腈,涡旋震荡15 s,离心,分别加入低、中、高质控工作液5 μL和内标20 μL,每个浓度水平6个重复,涡旋震荡15 s,在14.65×10^3 r·min^{-1}条件下离心5 min,取上清100 μL进样分析,得伏硫西汀及内标的峰面积B,A/B × 100%即为伏硫西汀和内标的提取回收率,均值及*RSD*见表2。

表2 人血清中伏硫西汀的分析物及内标提取回收率

浓度/ng·mL^{-1}	分析物提取回收率/%	相对标准偏差/%	内标提取回收率/%	相对标准偏差/%
0.6	100.54	3.74	94.66	1.94
60	107.41	2.25	103.69	2.97
120	104.20	2.54	95.28	6.34

根据数据,计算伏硫西汀提取回收率的相对标准不确定度$u_r(6,L)=\frac{SD_{RE,L}}{\overline{RE}_L\sqrt{n}}=0.015\,266$,$u_r(6,M)=\frac{SD_{RE,M}}{\overline{RE}_M\sqrt{n}}=0.009\,177$,$u_r(6,H)=\frac{SD_{RE,H}}{\overline{RE}_H\sqrt{n}}=0.010\,374$。此外,计算内标提取回收率的相对标准不确定度:$u_r(7,L)=0.007\,931$,$u_r(7,M)=0.012\,654$,$u_r(7,H)=0.025\,572$。提取回收率引入的不确定度占比为9.256 0%。

3.7 基质效应(B类评定)

取全血分离完血清后的残留物,在-80 ℃条件下冷冻1 h后解冻,涡旋5 min,在6.2×10^3 r·min^{-1}条件下离心10 min,取血细胞裂解物60 μL,加入空白血清1 140 μL,涡旋1 min,得5%溶血基质。取20%脂肪乳注射液(每250 mL含甘油三酯50 g)200 μL,加入空白血清800 μL,涡旋1 min,制得20%空白高脂基质。血清来源可以是单个供体,也可以是混合血清。储存于-20 ℃冰箱。

取6种不同来源的常规基质各95 μL,同时取空白溶血基质及高脂基质各95 μL,加入乙腈500 μL进行提取沉淀,涡旋混匀15 s,加入低、中、高质控工作液各5 μL和内标工作液20 μL,涡旋混匀15 s,在14.65×10^3 r·min^{-1}条件下离心5 min,取上清100 μL进样分析,得分析物峰面积与内标峰面积比值A。另制备与上述测试样本(LQC、MQC及HQC)具有相同理论浓度的纯溶剂样品作为参比溶液。采用加标基质样品的峰面积及加标溶剂样品的峰面积求出分析物及内标的基质因子,再求得内标归一化基质因子=分析物基质因子/内标基质因子。

伏硫西汀常规基质效应的相对标准不确定度:$u_r(8,L)=\frac{SD_{ME,L}}{\overline{ME}_L\sqrt{n}}=0.015\,211$,$u_r(8,M)=0.019\,524$,$u_r(8,H)=0.021\,421$。计算伏硫西汀溶血基质效应的相对标准不确定度为:$u_r(9,L)=\frac{SD_{ME,L}}{\overline{ME}_L\sqrt{n}}=0.016\,609$,$u_r(9,M)=0.010\,880$,$u_r(9,H)=0.013\,127$。伏硫西汀高脂基质效应的相对标准不确定度为:$u_r(10,L)=\frac{SD_{ME,L}}{\overline{ME}_L\sqrt{n}}=0.021\,220$,$u_r(10,M)=0.009\,954$,$u_r(10,H)=0.015\,387$。基质效应引入的不确定度占比为16.384 3%。

3.8 标准曲线拟合(B类评定)

配制7个浓度的标准曲线样品(n=7),每个浓度平行测定3次(m=3),共测定21次(n=21)。拟合3条标准曲线,测定浓度值记为x_g(g=1,2,3,…,n),峰面积比记为y_k(k = 1, 2, 3, …, N),斜率记为a_m,截距记为b_m,见表3。

表3 拟合标准曲线

序号	1	2	3	均值
斜率	0.399 962	0.407 016	0.399 342	0.402 107
截距	0.043 517	0.044 675	0.024 760	0.037 651

自相关方差公式为:

$$S_{xx}=\sum_{g=1}^{n}(x_g-\bar{x})^2$$

式中,$\bar{x}$为平均测定浓度,伏硫西汀标准曲线样品浓度的均值为$\bar{x}$=61.6 ng·mL^{-1},

残余标准差公式为:

$$S = \sqrt{\sum_{k=1}^{mn}\left[y_k - (a_m x_g + b_m)\right]^2 / N - 2}$$

则S_{xx}=79 309.671 6，S=0.008 717。

测定低、中、高浓度的质控样品，每个浓度平行测定18次（P=18），各QC浓度的标准不确定度公式为：

$$u_r(QC) = \frac{S}{a} + \sqrt{1/P + 1/N + (\overline{x_{QC}} - \overline{x_{total}})^2 / S_{xx}}$$

式中，$\overline{a}$为斜率均值，$\overline{x_{total}}$为分析物与内标浓度比值的均值，低、中、高质控样品的浓度均值分别为$\overline{x_L}$=0.59 ng·mL^{-1}，$\overline{x_M}$=62.15 ng·mL^{-1}，$\overline{x_H}$=122.37 ng·mL^{-1}，则低、中、高浓度质控的相对标准不确定度为：$u_r(11, L) = \frac{u_r(LQC)}{\overline{x_L}}$=0.561 014，$u_r(11, M)$=0.006 455，$u_r(11, H)$=0.004 519。标准曲线引入的不确定度占比为65.382 5%。

3.9 仪器测定（B类评定）

本研究使用岛津HPLC-MS/MS液质联用仪，高效液相色谱仪与三重四级杆的定量最大允差均为±1%，按均匀性分布，k=$\sqrt{3}$，则仪器测定的相对标准不确定度为：

$$u_r(12) = \sqrt{u_r^2(LC) + u_r^2(MS)} = \sqrt{(a_{LC}/k)^2 + (a_{MS}/k)^2} = 0.008\ 165。$$

该因素引入的不确定度占比为2.8%。

3.10 合成及扩展不确定度

各分量相互独立，根据不确定度传播率法，合成相对标准不确定度公式为：

$$U_{c,r} = \sqrt{u_r^2(1, QC) + u_r^2(2) + u_r^2(3) + ... + u_r^2(9, QC) + u_r^2(12)}$$

合成标准测量不确定度为：

$$U_c(QC) = U_{c,r}(QC) \times \overline{x_{QC}}$$

则伏硫西汀低、中、高质控样品的合成相对标准测量不确定度分别为：$U_{c,r}(L)$=0.562 316，$U_{c,r}(M)$=0.032 997，$U_{c,r}(H)$=0.042 863。合成标准测量不确定度分别为：$U_c(L)$=0.334 266，$U_c(M)$=2.050 712，$U_c(H)$=5.245 252。采用简易评定法，P=95%置信概率（k=2），则低、中、高质控样品的扩展不确定度分别为：$U_L = k \times U_c(L)$=0.67，U_M=4.10，U_H=10.49。

3.11 测定结果表示

人血清中伏硫西汀低、中、高质控样品的测定结果可分别表示为（0.59±0.67）ng·mL^{-1}，（62.15±4.10）ng·mL^{-1}，（122.37±10.49）ng·mL^{-1}。不确定度分量统计直方图见图1。

4 药代动力学应用

采用本方法检测某2家医院住院并服用伏硫西汀治疗的102例患者血清标本，检测结果显示，102例患者血清伏硫西汀浓度均在定量范围内（0.2~160 ng·mL^{-1}），质量浓度范围为2.26~125.07 ng·mL^{-1}，平均质量浓度为27.49 ng·mL^{-1}。方法符合生物样品检测的要求。

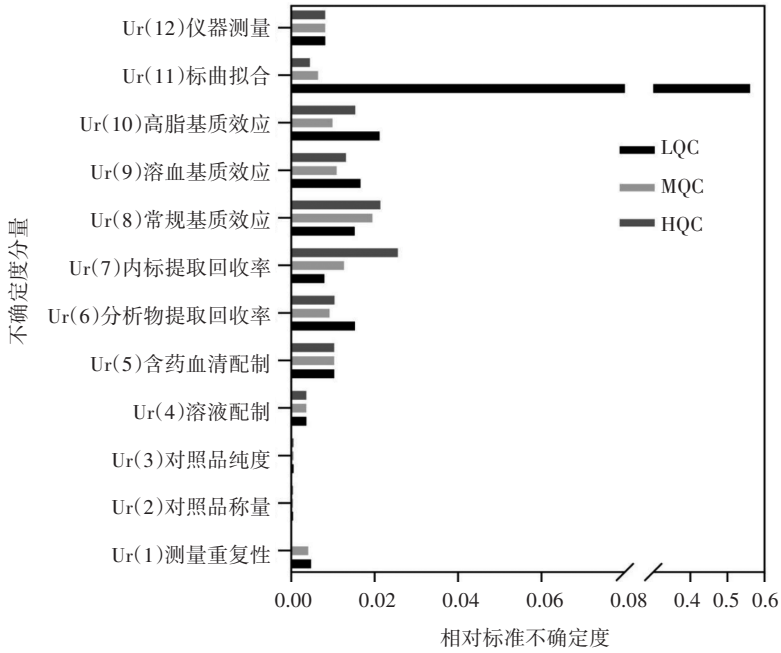


图1 伏硫西汀不确定度分量统计直方图

5 讨论

5.1 检测方法良好性

伏硫西汀浓度范围为0.2~160 ng·mL^{-1}，具有良好的线性关系，相比文献[14]具有更广的线性范围。进样量为1 μL，采用乙腈蛋白沉淀法，方法简便，氘代内标校正，干扰少。分析物提取回收率在100.54%~107.41%范围内，变异系数为3.30%，与文献[14,15]相比，提取回收率更高。本方法无明显基质效应，内标归一化基质效应在94.17%~106.23%之间，批内、批间平均准确度偏差在-0.93%~5.36%范围内。由于溶液及样品为混合均匀液体，且实验过程中温度严格控制于一定范围内，故本研究未考虑溶液均匀性与温度的不确定度考量。

5.2 低浓度测定中的挑战

本研究结果发现标准曲线拟合是不确定度分量的主要来源，低质量浓度在标曲拟合中引入的不确定度值是整个不确定度的最主要来源，占比高达65%，与同类文献[10,16-18]结论一致。不确定度在低浓度测定时相对中、高浓度样本的影响高达90倍。本研究LQC设置为0.6 ng·mL^{-1}，对于低浓度样品，取样量的微小变化或处理过程中的微小误差，都可能对测量结果产生较大偏差，从而增加测量不确定度。增加总测定次数、设置合适的浓度、选择恰当的权重系数以及合理的线性范围是改善标曲拟合对低质控样品不确定度的影响。

5.3 其他不确定度影响与改进策略

基质效应对低、中、高质控样品不确定度影响均等，高浓度时，内标提取回收率的不确定度较低、中浓度大，可通过改进前处理方法、优化色谱分离条件等降低基质效应、提高回收率。含药血清配制、对照品称量与重复性测定引入的不确定度值较低，这可能是因为移液器使用次数少，天平精度较高。

6 总结

本研究评定了HPLC-MS/MS法测定精神障碍患者血清中伏硫西汀浓度的不确定度，方法准确度好，精密度高，适用于人血清中伏硫西汀的血药浓度监测。结果表明，低浓度时的曲线拟合是不确定度分量的主要来源，其次为基质效应和提取回收率，设定合理的线性范围和权重因子、优化提取方式等可提高测定结果准确性。

参考文献

[1] Findling R L, DelBello M P, Zuddas A, *et al*. Vortioxetine for major depressive disorder in adolescents: 12-week randomized, placebo-controlled, fluoxetine-referenced, fixed-dose study[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2022, 61(9): 1106-1118.

[2] Huang I C, Chang T S, Chen C, *et al*. Effect of vortioxetine on cognitive impairment in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2022, 25(12): 969-978.

[3] De Diego-Adeliño J, Crespo J M, Mora F, *et al*. Vortioxetine in major depressive disorder: From mechanisms of action to clinical studies: an updated review[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(5): 673-690.

[4] Hiemke C, Bergemann N, Clement H W, *et al*. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1-02): 1.

[5] Milinković N, Jovičić S, Ignjatović S. Measurement uncertainty as a universal concept: can it be universally applicable in routine laboratory practice[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2021, 58(2): 101-112.

[6] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则: CNAS-CL02: 2023[S].

[7] 检测和校准实验室能力的一般要求: ISO/IEC 17025—2005[S].

[8] 国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 测量不确定度评定和表示: GB/T 27418—2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.

[9] 国家质量监督检验检疫总局. 测量不确定度评定与表示: JJF 1059.1—2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.

[10] 戴丽静, 杨烨, 刘威杨, 等. HPLC-MS/MS法测定人血浆丙戊酸浓度的不确定度评定[J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(3): 32-37.

[11] 黄文灿, 黄淑燕, 陈金兰, 等. LC-MS/MS同时测定人血清中利培酮和帕利哌酮的不确定度[J]. 今日药学, 2023, 33(4): 295-300.

[12] 杨烨, 张孜, 肖桃, 等. HPLC-MS/MS法测定人血浆中舒巴坦和氨苄西林浓度的不确定度评价[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(2): 150-154.

[13] 王占璋, 卢浩扬, 倪晓佳, 等. LC-MS/MS法同时测定血浆中布南色林和N-去乙基布南色林浓度的不确定度评价[J]. 今日药学, 2020, 30(6): 394-398.

[14] 刘娟, 石玲子, 吴蔚, 等. 用UPLC-MS/MS法测定人血浆中伏硫西汀的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2094-2098.

[15] 于志军, 吴海根, 林述胜, 等. HPLC-MS/MS法测定人血清中伏硫西汀的浓度[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(2): 191-194.

[16] 王佳庆, 汪祺, 刘彤彤, 等. 超高效液相色谱质谱联用法测定人全血中他克莫司含量不确定度评定[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(4): 386-390.

[17] 金绍明, 宁霄. 超高效液相色谱质谱联用法测定大鼠血浆中氨溴索含量与不确定度评定[J]. 中国药物警戒, 2025, 22(4): 381-385.

[18] 王子晴, 孟子璇, 郝利萍, 等. 柱前衍生-高效液相色谱-三重四极杆质谱法测定干血斑中9种胆汁酸[J]. 分析测试学报, 2025, 44(5): 876-883.

（收稿日期: 2025-06-19; 在线出版日期: 2026-01-23）