

液质联用技术在药品质量分析中的应用

刘虹*, 刘鸿靖

(楚雄彝族自治州检验检测认证院, 楚雄 675000)

摘要: 本文旨在探讨液质联用技术在药品质量分析中的应用, 以期提高药品检测的准确性和效率。本文综述液质联用技术的基本原理、仪器设备及其在药品质量分析中的具体应用。液质联用技术在药品中药定性、中药定量、药物指纹图谱、药代动力学等方面展现出优越的性能, 为药品质量分析提供了一种高效、准确的工具, 具有广阔的应用前景。
关键词: 液质联用技术; 药品质量; 检测

Application of liquid chromatography-mass spectrometry technology in drug quality analysis

LIU Hong*, LIU Hong-Jing

(Chuxiong Yi Autonomous Prefecture Inspection and Testing Certification Institute, Chuxiong 675000, China)

ABSTRACT: The purpose of this paper is to discuss the application of Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) in drug quality analysis in order to improve the accuracy and efficiency of drug detection. The basic principle, equipment and application of LC-MS in drug quality analysis are reviewed in this paper. LC-MS technology has shown excellent performance in the qualitative, quantitative, fingerprint and pharmacokinetics of drugs, providing an efficient and accurate tool for drug quality analysis, and has a broad application prospect.

KEY WORDS: liquid chromatography-mass spectrometry technology; drug quality; detection

0 引言

高效液相色谱法 (HPLC) 作为一门采用颗粒极细高效固体填充物的柱色谱分离手段, 它被定为《中华人民共和国药典 (2020年版)》^[1] 中药物分析的核心技术之一。HPLC 因其高分辨率、灵敏度和可靠性, 广泛应用于药品的定性和定量分析。然而, 随着药物分子结构复杂性的增加和对检测灵敏度要求的提升, 仅依靠 HPLC 已不能完全满足现代药物分析的需求。因此, 利用液相色谱-质谱联用技术 (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS), 可以实现高效液相色谱的在线分选功能与质谱仪的高特异性、高敏感性检测优势的融合, 从而迅速获取到化学物质的分子质量、滞留时间及其特征性结构裂片等重要数据。该技术能够在短期内快速进行复杂样品的筛选分析, 鉴定未知试样的分子结构, 以及对超低浓度试样进行精细的痕量检测。此外, HPLC-MS 在药物代谢动力学研究、代谢组分析乃至打击假药和非法添加行为中, 都展现出了不可替代的优势。本文深入研究液质联用技术在药品质量分析中的应用, 展示其在提升药品检测准确性与效率方面的独特优势。

1 液质联用技术概述

液质联用技术结合了液相色谱 (LC) 与质谱 (MS), 用于分

离并鉴定混合物组分。如图 1 所示, 该技术原理为: 样品溶于溶剂后注入液相色谱柱, 柱内固定相使不同组分因分配系数差异而分离。分离后的组分进入质谱系统的离子源, 转化为气相离子, 再依质荷比 (m/z) 在质谱分析器中分离。离子到达检测器产生信号, 转换为电信号后生成质谱图, 图中的峰代表特定离子, 其 m/z 值和信号强度反映离子浓度。该技术具有高灵敏度、分离度和选择性, 广泛应用于药物分析、环境监测、食品安全、生命科学等领域。

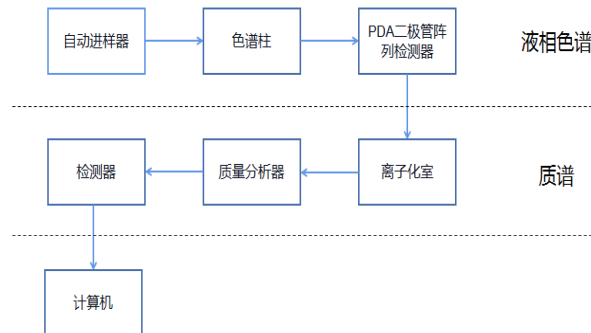


图 1 液质联用示意图

Fig.1 Schematic diagram of LC-MS

* 通信作者: 刘虹, 硕士, 主管药师, 副主任, 研究方向: 药品质量检验检测。E-mail: 1813543204@qq.com

*Corresponding author: LIU Hong, Master, Pharmacist in Charge, Deputy Director, Chuxiong Yi Autonomous Prefecture Inspection and Testing Certification Institute, Chuxiong 675000, China. E-mail: 1813543204@qq.com

2 液质联用技术在药品分析中的应用

2.1 在中药定性分析中的应用

中药作为中国传统医学的重要组成部分,具有复杂的化学成分。由于中药的成分复杂多变,且许多成分具有相似的化学结构,因此对中药成分进行精确的定性分析一直是药品分析中的一大挑战。液质联用技术(LC-MS)以其高分辨率、高灵敏度和快速分析的特点,成为中药定性分析中的重要工具。

在中药的定性分析领域,利用LC-MS技术,可以在短时间内完成对中药中复杂成分的快速鉴定。通过比较已知物质的质谱数据,研究人员能够迅速识别出样品中的主要活性成分。这一过程不仅提高了分析效率,而且极大地减少了研究成本。例如,通过LC-MS分析,科研人员成功鉴定了某中药复方中的多种黄酮类和苷类化合物,为该复方的进一步研究与开发奠定了基础。中药指纹图谱是现代中药质量控制的重要手段之一。LC-MS在此方面的应用,使得中药复杂成分的全面分析成为可能。通过建立中药的LC-MS指纹图谱,不仅可以实现中药成分的全面鉴定,还能有效监控中药生产过程中的质量变化^[3-4]。指纹图谱的比较分析,进一步促进了中药的标准化和国际化进程。LC-MS在几种中药材成分的定性分析中的应用如表1所示。

此外,LC-MS技术提供了一种高效的筛选手段,使得从复杂的中药组合中识别出具有潜在治疗价值的活性成分变得可行。通过LC-MS分析,研究人员能够迅速获得有关化合物的结构信息,进而评估其生物活性。这种方法不仅加速了新药的发现过程,而且为深入理解中药的作用机制提供了新的视角。

表1 LC-MS在中药材成分的定性分析中的应用

Table 1 Application of LC-MS in qualitative analysis of traditional Chinese medicine components

分析对象	测定成分	联用技术
马鞭草	桃叶珊瑚苷	LC-ESI-QtrapMS
天麻	天麻素、对羟基苯甲醇、香荚兰醇、对羟基苯甲醛、香荚兰醛、巴利森苷B、巴利森苷C、巴利森苷A	LC-ESI-QtrapMS
酸枣仁	酸枣仁皂苷A、酸枣仁皂苷B、斯皮诺素、白桦脂酸、白桦脂醇、芦丁、芹菜素、橙皮苷、柚皮苷	LC-ESI-QtrapMS
紫菀	山柰酚、槲皮素、木犀草素、异鼠李素、东莨菪内酯、伞形花内酯、阿魏酸、咖啡酸、绿原酸	LC-ESI-QtrapMS
山银花	6种环烯醚萜和4种黄酮类成分	LC-ESI-QQQMS

2.2 在中药定量分析中的应用

随着人们对中药药理作用和安全性的关注日益增加,如何准确、快速地对中药中的有效成分进行定量分析成为研究的重点。目前,常用的定量方法有标准曲线法、内标法、多反应监测(MRM)法等,这些方法通过精确的质谱检测,结合液相色谱的分离能力,能够在复杂的中药样品中准确地定量特定的活性成分。其中,标准曲线法是通过比较未知样品中的目标成分与已知浓度的标准品之间的响应比率,来确定样品中成分的浓度。这种方法的准确性和重现性很大程度上依赖于标准品的质量和实验操作的标准化^[5-7]。例如,在分析含有丹参酮IIA的复杂传统中药制剂时,研究人员首先需要制备一系列不同浓度的丹参酮IIA标准溶液,以建立标准曲线。随后,通过液相色谱-质谱(LC-MS)技术对样品进行分析,得到的丹参酮IIA的信号强度与标准曲线对比,即可准确计算出样品中的丹参酮IIA含量。如图2所示。内标法是通过添加一定量的内标物(其结构、性质与待测物相似但又不会与之混淆的物质)到样品中,利用

内标物与待测物在LC-MS系统中的响应比来计算待测物的实际含量。内标法可以有效地校正样品制备、色谱分离和质谱检测过程中可能出现的误差,提高定量分析的准确性和重复性,特别适合于那些易受矩阵效应影响的复杂样品分析^[8]。多反应监测(MRM)法是基于串联质谱(MS/MS)技术的一种高灵敏度定量分析方法。它通过选择特定的前体离子和产物离子对,实现对目标分子的高选择性检测。MRM法在复杂的生物样品中具有极高的分析灵敏度和特异性,特别适合于追踪低丰度的生物标志物或药物成分。在中药分析领域,MRM法可以用于检测和定量微量的生物活性成分,从而为中药的质量控制和药效研究提供了强有力的技术支持。

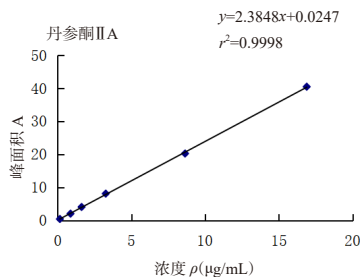


图2 丹参酮IIA标准曲线

Fig.2 Standard curve of tanshinone IIA

2.3 在药物指纹图谱中的应用

药物指纹图谱是一种用于表征复杂药物化学成分的方法,通过这种图谱,可以直观地展示药物的化学特性和成分分布,从而实现药物质量控制、鉴别和一致性评价等多种目的。在药物指纹图谱的构建过程中,液质联用技术可用于精确识别药物中的活性成分及其代谢物,这对于复杂中药配方及其成分的分析尤为重要。通过LC分离后,MS进行高灵敏度和准确质量的检测,可以获取药物成分的详细信息,包括分子量、结构、含量等,从而构建出具有代表性的药物指纹图谱。此外,由于中药复方中含有大量的化合物,这些化合物往往具有不同的极性、分子量和浓度,传统的分析方法很难对它们进行全面的分析和鉴定。而LC-MS技术可以有效地解决这一问题,其高效的分离能力可以将这些化合物分离开来,高灵敏度的检测能力则可以对这些化合物进行精确鉴定和定量分析^[9-11]。通过对这些数据的综合分析,能够有效地构建出反映中药复方特征的指纹图谱,为中药的质量控制和疗效评价提供科学依据。在实际应用中,液质联用技术也表现出了良好的适应性和灵活性。通过调整色谱条件和优化质谱参数,可以对不同类型的药物成分进行有效的分析,无论是极性化合物还是非极性化合物,大分子还是小分子,均可在LC-MS系统中得到有效分离和检测。此外,随着技术的进步和发展,液质联用技术在灵敏度、分辨率和检测速度等方面都有了显著提升,进一步扩大了其在药物分析领域的应用范围。中药指纹图谱建立方法如图3所示。

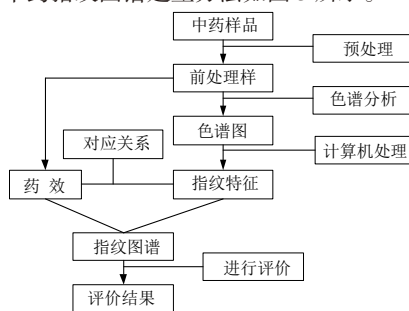


图3 中药指纹图谱建立方法示意图

Fig.3 Schematic diagram of the method for establishing the fingerprint of traditional Chinese medicine

2.4 在药代动力学中的应用

药代动力学主要探讨药物成分在体内的吸收、分布、代谢和排泄规律, 为药物的临床合理用药提供科学依据, 也是判定药物效能和安全性的重要参考依据。通过利用液质联用技术在药代动力学研究。能够准确地鉴定和定量药物复杂体系中的多种成分, 尤其是那些微量成分和难以分离的同源物质, 极大地推进了药物的质量控制和药效物质基础的研究。例如, 采用高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术, 建立一种对大鼠血浆中野百合碱(MCT)及其N-氧化物(MNO)进行快速和高灵敏度检测的方法。该方法在1~2000 ng/mL的浓度范围内展现出了优秀的线性关系, 其相关系数 r 超过了0.997。通过对选择性、基质效应、准确性与精密度, 以及回收率的综合评估, 所有结果均满足预定的标准要求。该检测技术已成功应用于评估MCT在大鼠体内的药物动力学特性和生物可利用性^[12]。

此外, 使用液相色谱-质谱/质谱(LC-MS/MS)技术, 用于快速且高效地测定人血浆中针对表皮生长因子受体(EGFR)的新型突变特异性抑制剂ASK120067及其关键代谢物CCB4580030。该方法以乙腈作为蛋白质沉淀剂, 采用0.1%的甲酸和乙腈作为流动相, 并使用BEH C₁₈色谱柱(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm)进行物质分离。ASK120067的检测采取多反应监测(MRM)模式, 而CCB4580030则利用正离子检测模式。在精确度和准确度上表现出色。

2.5 在药物代谢组学中的应用

药物代谢组学是一门研究药物在生物体内的代谢过程及其变化规律的科学。它主要关注药物及其代谢产物在不同生物样本中的分布、浓度变化及其与生理病理状态的关系。液质联用技术结合了液相色谱(LC)的高分离效率和质谱(MS)的高灵敏度及高选择性, 能够有效地分析和鉴定药物及其代谢产物在生物体内的动态变化, 为药物开发和临床治疗提供了重要的代谢信息。在药物代谢组学的应用中, 药物代谢组学的完整研究流程涵盖了生物样本的采集与处理、数据的获取、加工与解析等关键环节^[13-15]。在这个流程中, 血液和尿液样本的采集最为常见, 而样本的初步处理通常采用冷冻甲醇(-20°C或4°C)或甲醇-氯仿(体积比3:1)液萃取法, 其核心目标在于尽可能完整地保留代谢物的信息并减少干扰因素。在代谢组学研究中, 广泛应用的数据采集与分析技术主要包括核磁共振(NMR)、气相色谱-质谱联用(GC-MS)和液相色谱-质谱联用(LC-MS)。NMR以非破坏性质著称, 但由于其检测的动态范围受限, 并存在“一个代谢物信号来源于多个组分”的现象, 这可能会对后续的代谢途径分析造成影响; 相比之下, GC-MS适用于挥发性和半挥发性小分子的分析, 尤其在代谢物的定性与定量上拥有独到的优势, 但它需要样本经过衍生化处理才能进行分析, 这一步骤可能会引入样本处理的偏差。而LC-MS技术则面临基质效应和离子抑制/促进的问题。依靠这些技术所获得的初始谱图通常复杂且数据量大, 因此需要通过数据挖掘和整合来处理原始数据, 以量化的方式表达代谢物的谱图, 筛选出具有差异性的变量, 即潜在的生物标记物, 并进一步深入分析其生化含义, 有助于阐释相关的生理及病理机制。

在实际的应用中, 液质联用技术通过高分辨率质谱(HRMS)进一步提高了分析的准确性和灵敏度。HRMS能够提供准确的分子质量信息, 有助于未知代谢物的结构推断和复杂样本中微量组分的鉴定。此外, 液质联用技术还可以通过多重反应监测(MRM)模式进行定量分析, 这对于理解药物及其代谢物在生物体内的浓度变化、评估药物的药代动力学特性及其安全性具有

重要意义。

3 结束语

LC-MS/MS技术的出现为药物的品质分析注入了创新的观点与手段, 目前在药物的安全性与功效探究方面已经实现了初步的研究成果, 然而依然面临诸多问题亟待解决。随着技术不断进步, 液相色谱-质谱/质谱联用技术预期将对药物的品质监督和提质工作提供更大的助力, 对于遏制药品市场中的非法行为提供强有力的技术支持, 从而确保医药产业的稳定与健康发展。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [2] 许晓辉, 刘建飞, 党子龙, 等. 液质联用技术在化学药杂质谱研究中的应用[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(06): 51-54.
- [3] 咎丽霞, 王威威, 张文夷, 等. 超滤亲和结合液相色谱-质谱联用和分子对接技术筛选茶叶中 α -葡萄糖苷酶抑制肽[J]. 食品工业科技, 2023, 44(18): 300-306.
- [4] 卢雪雪, 陈宏夏, 王素娥, 等. 液质联用技术在中药化学成分中研究进展[J]. 壮瑶药研究, 2023, (01): 299-301.
- [5] 韦唯, 谭冰燕, 朱禹, 等. 液质联用-网络药理-分子对接技术对加味过敏煎干预防特异性皮炎的机制研究[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(02): 193-200.
- [6] 金莹, 熊乐文, 蒲高斌, 等. 基于液质联用技术比较郁香忍冬花蕾与金银花化学成分[J]. 中成药, 2024, 46(03): 850-859.
- [7] 高文雅, 赵海誉, 高双荣, 等. 液质联用技术鉴定至宝三鞭丸化学成分[J]. 中成药, 2024, 46(01): 161-169.
- [8] 胡贝, 李丽霞, 丁晓萍, 等. 液质联用技术在化妆品抗感染类药物检测中的应用[J]. 日用化学工业(中英文), 2023, 53(12): 1443-1450.
- [9] 叶朝付, 张兰, 寇艳芹, 等. 液质联用技术在体外诊断检测中的临床应用与监管要点研究[J]. 中国医疗器械杂志, 2023, 47(06): 690-694.
- [10] 张婉婉, 刘懿萌, 解爽, 等. 液质联用技术同时测定金钱草颗粒中4种成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(09): 1158-1164.
- [11] 尤斯涵, 殷宏艳, 杨宋蕊, 等. 液质联用技术在中药化学成分中的研究进展[J]. 神经药理学报, 2023, 13(04): 8-12.
- [12] 卢雪雪, 陈宏夏, 王素娥, 等. 液质联用技术在中药化学成分中研究进展[J]. 壮瑶药研究, 2023, (01): 299-301.
- [13] 秦捷, 罗宽能, 梁先长. 高效液相色谱及液相色谱-质谱联用技术在食品检测中的应用分析[J]. 现代食品, 2023, 29(10): 144-147.
- [14] 吴江, 韩瑞, 赵妮, 等. 基于液质联用代谢组学技术的酸枣仁汤抗抑郁作用机制研究[J]. 药学报, 2023, 58(07): 1952-1962.
- [15] 范鑫宇, 任晓蕾, 霍金海, 等. 基于液质联用技术的满山红化学成分分析[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(03): 470-477, 507.

作者简介



刘虹, 硕士, 主管药师, 副主任, 研究方向: 药品质量检验检测。