

苯二氮草类镇静催眠药物检测的临床意义及仪器分析进展

Recent advances in clinical monitoring instrumental analysis and of benzodiazepine sedative – hypnotics

肖 琴, 郭树茂, 黄雨彤,
李晓冰

(中国医科大学 附属盛京医院 药学部, 辽宁
沈阳 110004)

XIAO Qin, GUO Shu – mao,
HUANG Yu – tong, LI Xiao – bing

(Department of Pharmacy, Shengjing
Hospital of China Medical University,
Shenyang 110004, Liaoning Province,
China)

基金项目: 吴阶平医学基金会科研专项资助基金
资助项目 (320.6750.2025 – 18 –
77)

作者简介: 肖琴 (2000 –), 女, 硕士研究生, 主
要从事苯二氮草类镇静催眠药物的
体内外分析及临床应用方法学研究

通信作者: 李晓冰, 副研究员, 硕士生导师
MP: 18940252615
E – mail: lixb@sj – hospital.org

摘要: 近年来, 镇静催眠药物使用不当造成的中毒情形呈上升趋势, 相关死亡病例亦逐年增加。其疗效显著与滥用风险并存的双重特性, 已成为全球公共卫生与临床诊疗的重要议题。苯二氮草类药物作为经典的镇静催眠类药物, 在急诊科、精神科、心内科等临床科室应用广泛, 但长期使用易引起药物蓄积、药物耐受及依赖风险。由于现代社会压力加剧以及人口老龄化加速, 苯二氮草类药物非法使用和娱乐性滥用的市场仍然存在, 越来越多的人试图通过此类药物改善睡眠质量或寻求精神愉悦, 从而导致其滥用及中毒风险显著上升。文章概述了苯二氮草类药物在临床用药中的监测需求, 介绍了最新的样品预处理技术, 并综述了当前常用的分析技术体系, 涵盖色谱、质谱及其联用技术的发展趋势, 重点探讨不同检测技术在临床监测、急诊救治及药物滥用防控中的应用价值。通过总结新兴检测技术的发展趋势, 为临床药物监测与公共卫生监管的技术升级提供理论依据与实践参考。

关键词: 镇静催眠药; 苯二氮草类; 仪器分析; 超高效液相色谱串联质谱法

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.020

中图分类号: R917 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)20-2969-07

Abstract: In recent years, there has been an increasing trend in poisoning cases caused by improper use of sedative – hypnotic drugs, with related fatalities also rising annually. The dual characteristics of significant therapeutic effects and abuse potential have made these drugs a critical issue in global public health and clinical diagnosis and treatment. As a classic category of sedative – hypnotic agents, benzodiazepines are widely used in clinical departments such as emergency medicine, psychiatry, and cardiology. However, long – term use may lead to drug accumulation, tolerance, and dependence risks. Due to increasing social stress and accelerated population aging, the illicit use and recreational abuse of benzodiazepines persist. A growing number of individuals attempt to use these drugs to improve sleep quality or seek psychological euphoria, resulting in a significant rise in abuse and poisoning risks. This article outlines the monitoring requirements for benzodiazepines in clinical medication, introduces the latest sample pretreatment techniques, and reviews the current commonly used analytical technology systems, including the development trends of chromatography, mass spectrometry, and their hyphenated techniques. It focuses on the application value of different detection technologies in

clinical monitoring, emergency treatment, and drug abuse prevention. By summarizing the development trends of emerging detection technologies, this study provides a theoretical basis and practical reference for technological advancements in clinical drug monitoring and public health regulation.

Key words: sedative hypnotics; benzodiazepines; instrumental analysis; ultra performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry

镇静催眠类药物作为调节中枢神经功能的重要药物类别,主要应用于缓解睡眠障碍及相关精神症状。根据作用机制差异,可分为苯二氮草类(benzodiazepines, BZDs),如氯硝西泮、阿普唑仑等,新型非苯二氮草类,唑吡坦为代表,抗抑郁药,如米氮平、曲唑酮等和调节昼夜节律的褪黑素类制剂等。作为最具代表性的镇静催眠类药物,BZDs在临床上应用广泛,其作用原理是与 γ -氨基丁酸受体结合增强中枢神经系统抑制作用从而发挥疗效^[1],是治疗失眠、广泛性焦虑症、社交恐惧症等精神疾病的首选治疗药物^[2]。长期使用BZDs会产生显著的药理学耐受,并伴随药物滥用风险,许多国家的指南也对BZDs处方开具进行了严格的监管和限制^[3-4],以规避长期用药带来的疗效递减和依赖风险。鉴于其临床重要性及高滥用潜能,如何在保障疗效的同时实现安全监测,成为临床与公共卫生共同关注的焦点问题。建立准确可靠的体内药物检测方法对于实现药物疗效评估、滥用防控和中毒救治具有重要意义。

1 BZDs 药物检测的临床意义

1.1 药代动力学特征

BZDs普遍具有高脂溶性,血浆蛋白结合率较高(如:地西洋结合率高达99.00%),主要通过肝脏细胞色素P450 3A4酶(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)和细胞色素P450 2C19酶(CYP2C19)代谢,生成具有药理活性的代谢物(如去甲地西洋),不同BZDs药物的半衰期差异显著(劳拉西泮仅14 h;地西洋可达43 h)^[5]。特殊人群如老年患者因肝肾功能下降,药物清除率平均降低30.00%^[6],易发生蓄积,应谨慎使用。这些药代动力学差异不仅影响镇静深度与药效维持时间,也增加了个体化用药监测的必要性,为临床建立基于血药浓度的精准调控模型提供依据。

1.2 BZDs 的临床应用与监测需求

自20世纪60年代进入市场以来,BZDs因起效迅速、疗效确切、耐受性好以及使用安全性较高等优势在临床上被广泛应用于焦虑障碍、失眠症、激动症、癫痫发作、肌肉痉挛等疾病的治疗,同时也是外科手术前镇静和酒精戒断综合征的重要治疗

药物^[2]。然而,随着临床应用经验的积累,BZDs的潜在风险逐渐显现。国内一项涉及精神病院的横断面研究显示,BZDs的超说明书用药现象普遍(约55.90%),特殊人群药物滥用风险高(高达74.40%)^[7]。同时BZDs与阿片类药物联用时会产生协同镇静效应,而滥用致死的主要原因是联合使用导致的呼吸抑制^[2]。可见,BZDs滥用及致死风险日益显著,因此,建立快速、准确的检测方法,用于识别高危人群(如长期用药、多药联用及老年患者),对于提升临床分级干预的精准性和指导合理用药具有现实价值。

1.2.1 重症监护病房(intensive care unit, ICU)镇静监测与药物积聚问题

在重症监护领域,规范化镇痛镇静是ICU治疗的重要组成部分,临床常用咪达唑仑、劳拉西泮等BZDs对患者进行镇静治疗^[8],同时依靠躁动-镇静量表^[9]评估镇静深度。但此类评分易受医疗人员判断差异及患者意识障碍影响,准确度有限。危重症患者药代动力学波动大,尤其在合用阿片类药物或器官功能障碍等复杂情况时,更易出现药物吸收异常,进而出现药物蓄积,引发深度镇静与呼吸抑制^[10]。由于BZDs中毒的临床表现(如意识障碍、呼吸抑制等)与其治疗作用相似度较高,造成误判,延误最佳救治时机。因此,开发能够实时、灵敏反映体内药物浓度的检测方法,对于ICU镇静治疗的精准化管理至关重要,可弥补传统量表评估的不足。

1.2.2 中毒与滥用监测

目前,临床最常见的4种送诊中毒物质分别为治疗药物、农药、酒精和有毒气体,其中以BZDs为代表的镇静催眠药中毒是最常见的药物性中毒^[11]。轻症患者可表现为嗜睡、共济失调等,重症患者则可能出现呼吸衰竭甚至死亡^[12]。中毒患者多为老年人、酒精依赖者、合并使用其他精神活性物质或患有焦虑抑郁障碍的个体^[11]。尽管我国已对精神药品实施严格的管制,但网络销售与非法流通仍使BZDs滥用风险高居不下。面对这一严峻形势,医疗机构亟需建立完善的药物检测体系。建立快速毒物筛查及血药浓度检测体系,既是辅助临床诊断的迫切需求,也是医疗

机构药学从业人员的责任和义务,同时为药物滥用监测与公共卫生预警提供基础。

2 BZDs 药物的临床检测

BZDs 的临床检测方法学研究已积累了丰富的文献资料,涵盖:气相色谱法(gas chromatography, GC)^[13]、气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS/MS)^[14]、高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)^[15]、液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)^[16]以及超高效液相色谱-串联质谱联用法(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)^[17-18]等。根据分析目的不同,BZDs 的临床检测主要围绕成分筛查(定性或半定量方法)和含量测定(定量方法)^[19]开展。BZDs 的检测分析覆盖多种生物样本(如血液、尿液、毛发、唾液、胆汁),但用于临床诊断救治时,优先选择血液和尿液作为检测样本。

2.1 样品制备(样品预处理和净化)

样品预处理的目的是为了将目标药物从复杂的生物基质中分离出来并将其富集,减少分析进样时基质效应的干扰。传统预处理方法如蛋白沉淀(protein precipitation, PP)^[20]、液液萃取(liquid-liquid extraction, LLE)^[17, 21]、和固相萃取(solid-phase extraction, SPE)^[22-23]虽然应用广泛,但在高通量或微量样本中效率有限。新型预处理技术通过优化提取效率和选择性,显著改善了方法灵敏度和适用性。

2.1.1 分散液液微萃取(dispersive liquid-liquid microextraction, DLLME)

DLLME^[24]是一种基于传统液液萃取发展而来的微量样品预处理技术,通过注入含萃取剂(如氯仿、四氯化碳)和分散剂(如甲醇、乙腈)的混合溶液形成稳定的乳浊体系,通过离心分离富集目标药物并进行后续分析。该方法通过优化萃取过程,可有效降低基质干扰,使检测灵敏度获得显著提升,具有流程简单快速、试剂消耗少、富集因子高等优点。MENG 等^[25]建立的 DLLME-GC-MS 法,成功检测了尿液中的四种 BZDs,线性范围良好($R^2 = 0.9978 \sim 0.9990$),检测限(limit of detection, LOD)低至 $1.00 \sim 3.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。该方法仅需微升级别的样品和溶剂,显著减少了有机溶剂的使用量,同时兼具高灵敏度和高选择性。

DLLME 因其操作快速、溶剂消耗极少,尤其适用于急诊中毒患者血浆或尿液样本的初筛分析。在临床毒理学中,该技术可作为快速判定可疑镇静

催眠药物暴露的预筛手段。同时 DLLME 技术具有良好的方法兼容性,可与 HPLC、GC-MS、LC-MS 等多种分析方法联用,为痕量药物检测提供了可靠的技术支持。

2.1.2 固相微萃取(solid-phase microextraction, SPME)

SPME^[26]是集萃取与浓缩于一体的创新性样品预处理方法,该技术依赖于固相吸附机制,采用无溶剂萃取方式实现目标物分离。该方法将经过特殊修饰的萃取纤维直接暴露于待测样品中,选择性吸附目标药物,随后通过热解吸或溶剂洗脱将药物释放到分析仪器中。其优势在于完全避免了有机溶剂的使用,符合绿色化学理念。ALIZADEH 等^[27]开发了一种基于氧化锌-氧化铝纳米复合材料修饰 SPME 的快速提取方法,可在短时间内实现高回收率(地西洋回收率为 $87.00\% \sim 101.00\%$)的提取。该方法通过优化纤维涂层的组成及关键萃取参数(包括离子强度、pH 值和萃取时间),提高了药物的回收率和检测灵敏度,同时减少了样品预处理时间。

SPME 适合用于毛发、唾液等非侵入性样本的痕量检测,可在戒毒、司法或患者依从性评估中应用。此外,SPME 的自动化装置已被用于高通量筛查,操作重现性显著提高,为大样本量的临床检测提供了可靠的技术支持。

2.1.3 分子印迹固相萃取(molecularly imprinted solid-phase extraction, MISPE)

MISPE^[28]基于分子印迹聚合物(molecular imprinted polymer, MIP)的特殊结构,聚合物内部形成的三维空穴能够精准匹配目标药物的分子结构。GIL TEJEDOR 等^[29]巧妙设计的水相 MISPE 方案,通过优化 MIP 的合成条件和萃取参数,使分析物在不同加标水平下的回收率均高于 89.00% ,显著提高了药物的选择性和净化效率。

这种“仿生识别”的特性,使得传统 SPE 方法常见的基质干扰问题迎刃而解,尤其适合处理血液、尿液这类成分复杂的生物样本,在法医毒理与新生儿中毒检测中具备独特优势。其高特异性可用于区分不同 BZDs 或代谢物,在多药联用患者监测中尤具应用潜力。

2.1.4 磁性固相萃取(magnetic solid-phase extraction, MSPE)

MSPE^[30]是一种基于磁性吸附材料(如 Fe_3O_4)的样品预处理技术,能够快速吸附目标药物,并在外加磁场的作用下实现快速分离,省去了离心和过滤步

骤。GHANI 团队基于 Fe_3O_4 的 MSPE 方法,实现地西洋的检测,回收率达 95.00% ~ 105.00%,线性范围良好^[31]。该方法通过优化磁性材料的合成条件和吸附参数,显著提高了方法选择性和提取回收率,同时减少了样品预处理时间。

MSPE 可在自动化平台实现高通量操作,特别适用于大规模血液样本筛查及治疗药物监测。其快速分离特性使其在 ICU 或急诊快速检测中具有推广潜力。

除了上述技术外,近年来出现了多种创新样品制备策略,如微流控芯片技术、在线固相萃取、微波辅助萃取以及酶辅助萃取等。其中,微流控芯片技术通过将固相萃取、液相色谱等功能集成到单一芯片上,实现了高通量、小样本量的自动化分析。HONG^[32]等人开发的手持式分子印迹微流控系统,可在 25 秒内完成血浆中丙泊酚的快速检测,检出限达 $0.10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,线性范围良好($0.10 \sim 30.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。该系统的集成化结构显著减少了样品体积和分析时间,具备床旁即时检测潜力,为危重症患者的实时药物监测提供了可行方案。未来,若能进一步将质谱或电化学检测单元嵌入芯片,将有望实现苯二氮草类药物的多组分同步分析。

2.2 样品检测方法

2.2.1 HPLC

HPLC 凭借其快速、高效、重现性好和检测稳定等优势,在药品检验领域得到广泛应用^[33]。ALBISHRI 等^[15]采用 C_{18} 色谱柱,以磷酸盐缓冲液-甲醇体系分离血浆基质中 5 种 BZDs。对所提出的方法进行了验证,定量下限范围为 $3.81 \sim 6.34 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,回收率达 96.50% ~ 107.50%。尽管 HPLC 在常规检测中仍具有实用价值,但其分离专属性有限,对于结构相似或保留时间相近的组分可能存在错误识别易出现重叠峰。

HPLC 适合基层医院或急诊实验室的初步筛查与治疗药物监测,可在设备资源有限的情况下快速提供定量结果。但在多组分或痕量检测中,其灵敏度不足以支持复杂病例的精准监测。

2.2.2 GC-MS/MS

GC 作为一种分析手段,以惰性气体作为流动相,适合分子量低、沸点低、易挥发、热稳定性良好的组分的分离和分析。刘金磊等^[13]建立的 GC-MS/MS 方法可同时分析尿液中 9 种 BZDs,该研究在预处理方法进行更新,采用四氢呋喃和 1-己醇作为超分子溶剂。结果显示尿液中 9 种药物线性

关系良好,定量下限为 $0.20 \sim 5.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。然而某些 BZDs 在高温注射过程中存在完全或部分热降解^[34],为保证待测物稳定性及灵敏度常需要进行衍生化处理,耗时费力。

GC-MS/MS 在司法鉴定和药物滥用确证中具有权威性,尤其适用于中毒死亡样本或疑难案件分析。但不适合常规急诊快速检测。

2.2.3 LC-MS/MS

LC-MS/MS 结合液相分离与质谱定性定量的优势,是一种广泛应用于医疗卫生、农业产业、环境卫生等领域的技术,是目前临床检测的核心,具有高灵敏度、特异性好、高通量分析以及检测速率快等优势。GARCIA 等^[16]利用 LC-MS-MS 实现 15 种 BZDs 的全血定量分析($R^2 > 0.990$),该方法通过简化预处理流程和优化碰撞能量部分待测物 LOD 可至 $1.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,定量限(limit of quantitation, LOQ)可至 $5.00 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。LC-MS/MS 可在正离子多反应监测模式下选择 2 组离子对,确保结果准确性。优化色谱柱与流动相组成(如乙腈-水体系中加入甲酸或甲酸铵)可显著提高分离度与信号响应。LC-MS/MS 已成为三级医院及法医机构的主流检测手段,适合中毒诊断、药代动力学监测和个体化用药评估。其高分辨能力可实现多组分同步分析,为复杂药物联用及代谢研究提供技术保障。

UPLC-MS/MS 通过小粒径填料与高压泵系统实现超高分离效率,检测限可达 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 级。TAN 等^[35]开发的基于乙腈-水(0.05% 甲酸)作为流动相的方法成功应用于六种新型精神活性物质的检测,覆盖分析物的治疗剂量至中毒浓度,在尿液样本中实现低至 $1.00 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 的检出限,实现了极性跨度大的药物(如亲脂性氯丙嗪与极性三唑仑)在单一质谱条件下的高效电离。WACHELKO 等^[17]系统性构建了一种涵盖 54 种 BZDs 及其代谢物的 UHPLC-MS/MS 方法,通过优化流动相(0.10% 甲酸 + $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 甲酸铵水溶液/甲醇体系)和梯度洗脱程序,实现了对目标物的高分离,定量下限低至 $10.00 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。UPLC-MS/MS 是当前检测灵敏度最高的分析手段,特别适用于新生儿、危重患者及中毒病例的痕量样本检测。其在精准药代动力学研究和个体化镇静剂监测中具有不可替代的优势。

综合上述检测技术,BZDs 的临床分析方法呈现从传统色谱向高灵敏度联用技术发展的趋势。通过对比不同检测方法可发现,检测技术的选择应服务于具体的临床需求。例如,对急诊与中毒筛查

以快速确认药物暴露为目的;对危重患者血药浓度监测以实现高灵敏度定量为目标;对法医及司法鉴定以确保分析结果的特异性和法律认可度为准则。这种“技术——场景——目的”三位一体的匹配思路,有助于形成可操作的临床检测策略。表 1 将不同方法与实际应用场景对应,临床方案选择需结合检测目的(如急诊初筛 *vs* 法医微量鉴定)、样本特性及资源可及性进行优化。

表 1 苯二氮草类 (BZDs) 临床检测预处理方法及仪器分析方法的比较

Table 1 Comparison of pretreatment methods and instrumental analysis methods for clinical detection of benzodiazepines (BZDs)

Preprocessing method	Instrumental analysis method	Key performance indicators		Advantages	Limitations	Applicable scene
		LOQ/LOD (ng · mL ⁻¹)	Extraction recovery rate(%)			
pp ^[15]	HPLC	LOQ: 6.34	96.50 – 107.50	Easy to operate and time – saving (5 minutes). The equipment cost is low.	Strong matrix interference and low method specificity	Primary emergency screening at the grassroots level ★★★ Precision treatment monitoring ★
MSPE ^[31]	HPLC	LOQ: 0.20	95.00 – 105.00	Rapid magnetic separation. Easy to automate.	The batch differences of nanomaterials are significant	High – throughput blood screening ★★ For scientific research purposes ★★
LLE ^[13]	GC – MS/MS	LOQ: 5.00	88.00 – 102.00	Applicable to lipophilic drugs. The recognition of judicial expertise is high.	High consumption of organic solvents. Use carcinogenic solvents.	Forensic identification ★★ Routine toxicant screening ★★
DLLME ^[25]	GC – MS	LOD: 1.00	85.00 – 110.00	High enrichment factor and low solvent consumption.	Toxic solvent (chloroform) required.	Primary screening of toxins at the grassroots level ★★ ★ Large – scale epidemiological investigation ★★
SPE ^[16]	LC – MS/MS	LOQ: 1.00	92.00 – 105.00	High purification efficiency and low matrix effect. The analysis can be completed in 15 minutes.	The cost of chromatographic columns is high.	Emergency department of a tertiary hospital ★★ Therapeutic drug monitoring ★★
SPME ^[27]	LC – MS/MS	LOQ: 0.50	80.00 – 95.00	Solvent – free and available for on – site sampling.	The fiber has a short lifespan and reproducibility depends on the operation.	Saliva/Hair trace detection ★★ On – site rapid screening ★★
MISPE ^[29]	UPLC – MS/MS	LOQ: 1.00	89.00 – 106.00	Ultra – high selectivity and resistance to interference from complex matrices.	The synthesis of MIP is complex (development cycle > 6 months).	Forensic trace sample identification ★★ Metabolic research ★★
pp ^[20]	UPLC – MS/MS	LOQ: 0.01	90.00 – 98.00	Ultra – high throughput and ultra – high sensitivity.	The equipment cost is high.	Diagnosis of neonatal poisoning ★★ Precision pharmacokinetics ★★
LLE ^[17]	UPLC – MS/MS	LOQ: 0.02	93.00 – 108.00	It has a high separation efficiency and can simultaneously detect multiple components.	The method development is complex and has high equipment dependence and cost.	Broad – spectrum toxicant screening ★★ Monitoring of new psychoactive substances ★★

BZDs; Benzodiazepines; PP; Protein precipitation; MSPE; Magnetic solid – phase extraction; LLE; Liquid – liquid extraction; DLLME; Dispersive liquid – liquid microextraction; SPE; Solid – phase extraction; SPME; Solid – phase microextraction; MISPE; Molecularly imprinted solid – phase extraction; HPLC; High performance liquid chromatography; GC – MS/MS; Gas chromatography – mass spectrometry; LC – MS/MS; Liquid chromatography – tandem mass spectrometry; UPLC – MS/MS; Ultra performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry; LOQ; Limit of quantitation; LOD; Limit of detection; MIP; Molecular important polymer.

★★★; Core recommendation; ★★; Available solution; ★; Not recommended

3 讨论

BZDs 因其显著的临床疗效与潜在滥用风险并存的双重特性,已成为药物安全与公共卫生监管的重要焦点。随着检测需求的增长,BZDs 检测技术正经历从传统色谱到高分辨色谱,从离线提取到微流控集成的全面升级。当前研究表明,基于 UPLC-MS/MS 的高通量检测和 MISPE、MSPE 等新型前处理技术,可实现复杂生物样本中痕量 BZDs 的精准识别,为危重患者药代动力学监测提供可靠支持。与此同时,微流控芯片与便携式检测系统的兴起,使得“床旁检测+智能预警”的新型临床监测模式成为可能。未来的研究趋势将聚焦于三方面:①高灵敏度与高通量并行的检测体系,以 UPLC-MS/MS 为核心结合自动化在线萃取技术,实现多组分精准检测;②微型化与即时检测技术的临床转化,如微流控芯片、便携式质谱,为床旁快速决策提供支持;③智能化与多维数据融合,结合人工智能算法实现药物滥用风险的动态评估与预警。

综上,苯二氮草类药物检测技术正从“实验室验证”走向“临床智能化应用”。未来,只有将化学分析、临床医学与信息技术深度融合,构建“精准检测—动态监测—风险预警”的全链条系统,方能在保障治疗安全的同时,有效遏制药物滥用,维护公共卫生安全。

参考文献:

- [1] VOTAW V R, GEYER R, RIESELBACH M M, *et al.* The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2019, 200(7): 95—114.
- [2] CHANG Y, XIE X, LIU Y, *et al.* Exploring clinical applications and long-term effectiveness of benzodiazepines: An integrated perspective on mechanisms, imaging, and personalized medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173(2): 116329—116340.
- [3] HIRSCHTRITT M E, OLFSO M, KROENKE K. Balancing the risks and benefits of benzodiazepines [J]. *Jama*, 2021, 325(4): 347—348.
- [4] ROSENQVIST T W, OSLER M, WIUM-ANDERSEN M K, *et al.* Sedative drug-use in Denmark, 2000 to 2019: A nationwide drug utilization study [J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2023, 58(10): 1493—1502.
- [5] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, *et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017 [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51(1-2): 9—62.
- [6] KLOTZ U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly [J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2): 67—76.
- [7] XU X, XU J, LI C, *et al.* Hazardous use of benzodiazepine receptor agonists in psychiatric clinics in China: Electronic prescription database study [J/OL]. *BJPsych Open*, 2022, 8(6): e188—e196. 2022-10-18 [2025-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36254807/>.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南 [J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2018, 4(2): 90—113.
- [9] GELLER B J, MACIEL C B, MAY T L, *et al.* Sedation and shivering management after cardiac arrest [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2023, 12(8): 518—524.
- [10] DEVLIN J W, SKROBIK Y, GELINAS C, *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU [J/OL]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9): e825—e873. 2018-09 [2025-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30113379/>.
- [11] ILIC M, ILIC I. Worldwide suicide mortality trends (2000-2019): A joinpoint regression analysis [J]. *World J Psychiatry*, 2022, 12(8): 1044—1060.
- [12] 曹向忠. 急性重症安眠药中毒的急诊治疗与疗效 [J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(15): 38—39.
- [13] 刘金磊, 顾捷, 陈丽琴, 等. 超分子溶剂萃取-气相色谱-串联质谱法检测尿液中苯二氮草类药物 [J]. 法医学杂志, 2021, 37(1): 26—32.
- [14] JINLEI L, WURITA A, XUEJUN W, *et al.* Supramolecular solvent (SUPRASs) extraction method for detecting benzodiazepines and zolpidem in human urine and blood using gas chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Leg Med (Tokyo)*, 2021, 48(1): 101822—101829.
- [15] ALBISHRI H M, ALDAWSARI N A, ABD EL-HADY D. A simple and reliable liquid chromatographic method for simultaneous determination of five benzodiazepine drugs in human plasma [J]. *Analytica*, 2022, 3(2): 251—265.
- [16] GARCIA L, TISCIONE N B, YEATMAN D T, *et al.* Novel and nonroutine benzodiazepines and suvorexant by LC-MS-MS [J]. *J Anal Toxicol*, 2021, 45(5): 462—474.
- [17] WACHELKO O, SZPOT P, TUSIEWICZ K, *et al.* An ultra-sensitive UHPLC-QqQ-MS/MS method for determination of 54 benzodiazepines (pharmaceutical drugs, NPS and metabolites) and z-drugs in biological samples [J]. *Talanta*, 2023, 251(8): 123816—123841.
- [18] 毕重文, 杨丽, 谢栋, 等. UPLC-MS/MS 法检测人尿液中 8 种苯二氮草类药物及其临床应用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(1): 80—84.
- [19] QRIQUET Z, QMICHOU Z, BOUCHOUTROUCH N, *et al.* Analytical methods used for the detection and quantification of benzodiazepines [J]. *J Anal Methods Chem*, 2019, 2019(10): 2035492—2035502.
- [20] GUO C, YAN H, LIU W, *et al.* Liquid chromatography with tandem mass spectrometric method for determination of 425 drugs and poisons in dried blood spots and application to forensic cases [J]. *Forensic Toxicol*, 2023, 41(2): 241—248.
- [21] DEGREEF M, BERRY E M, COVACI A, *et al.* Qualitative and semi-quantitative screening of selected psychoactive drugs in blood: Usefulness of liquid chromatography-triple quadrupole and

- quadrupole time - of - flight mass spectrometry in routine toxicological analyses [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2022, 1206(7): 123279—123289.
- [22] BANASZKIEWICZ L, WOZNIAK M K, KATA M, *et al.* Rapid and simple multi - analyte LC - MS/MS method for the determination of benzodiazepines and Z - hypnotic drugs in blood samples: Development, validation and application based on three years of toxicological analyses [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 191(15): 113569—113579.
- [23] JIE Z, QIN S, LIU F, *et al.* Analysis on dynamic changes of etizolam and its metabolites and exploration of its development prospect using UPLC - Q - exactive - MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 240(4): 115936—115944.
- [24] PIERGIOVANNI M, CAPIELLO A, FAMIGLINI G, *et al.* Determination of benzodiazepines in beverages using green extraction methods and capillary HPLC - UV detection [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 154(8): 492—500.
- [25] MENG L, ZHU B, ZHENG K, *et al.* Ultrasound - assisted low - density solvent dispersive liquid - liquid microextraction for the determination of 4 designer benzodiazepines in urine samples by gas chromatography - triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1053(11): 9—15.
- [26] NAWAŁA J, DAWIDZIUK B, DZIEDZIC D, *et al.* Applications of ionic liquids in analytical chemistry with a particular emphasis on their use in solid - phase microextraction [J]. *TrAC Trend Anal Chem*, 2018, 105(8): 18—36.
- [27] ALIZADEH R, SHABANI S. Zinc oxide - aluminum oxide nanocomposite solid phase microextraction for diazepam and oxazepam trace determination [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2024, 1232(1): 123966—123973.
- [28] BELTRAN A, BORRULL F, MARCÉ R M, *et al.* Molecularly - imprinted polymers: Useful sorbents for selective extractions [J]. *TrAC Trend Anal Chem*, 2010, 29(11): 1363—1375.
- [29] GIL TEJEDOR A M, BRAVO YAGUE J C, PANIAGUA GONZALEZ G, *et al.* Selective extraction of diazepam and its metabolites from urine samples by a molecularly imprinted solid - phase extraction (MISPE) method [J]. *Polymers (Basel)*, 2024, 16(5): 635—647.
- [30] ZHANG S, LIU H, FU D, *et al.* Spherical cellulose/chitosan aerogel - supported MOF - 199 for the magnetic solid - phase extraction of benzodiazepines from urine [J]. *J Chromatogr A*, 2024, 1735(23): 465347—465355.
- [31] GHANI M, ZAYERI Z, MALEKI B. Glutathione - stabilized Fe₃O₄ nanoparticles as the sorbent for magnetic solid - phase extraction of diazepam and sertraline from urine samples through quantitation *via* high - performance liquid chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2021, 44(6): 1195—1202.
- [32] HONG C C, LIN C C, HONG C L, *et al.* Handheld analyzer with on - chip molecularly - imprinted biosensors for electrical detection of propofol in plasma samples [J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 86(12): 623—629.
- [33] 赵垠莹. 高效液相色谱串联质谱仪的特点和临床应用探讨 [J]. *中国化工贸易*, 2020, 12(22): 112—113.
- [34] KANG M G, LIN H R. Systematic evaluation and validation of benzodiazepines confirmation assay using LC - MS - MS [J]. *J Anal Toxicol*, 2019, 43(2): 96—103.
- [35] TAN Z, WEN Y, YANG K, *et al.* Development and validation of the UPLC - MS method for simultaneous determination of six new psychoactive substances [J]. *RSC Adv*, 2022, 12(41): 26704—26711.

(收稿日期 2025 - 07 - 15)