

用 HPLC – MS/MS 法测定人血浆中尼可地尔浓度

Concentration of nicorandil in human plasma was determined by HPLC – MS/MS

陈朝丽¹, 王建欣¹, 杨 兰¹,
张娜娜¹, 史凌雪¹, 段立广¹,
安绯悦¹, 伦 杨¹, 王佳琪¹,
闫宇航¹, 周春华^{1,2}

(1. 河北医科大学 第一医院 临床药学部, 河北
石家庄 050000; 2. 河北省人工智能临床药学技
术创新中心, 河北 石家庄 050000)

CHEN Chao – li¹, WANG Jian – xin¹,
YANG Lan¹, ZHANG Na – na¹,
SHI Ling – xue¹, DUAN Li – guang¹,
AN Fei – yue¹, LUN Yang¹,
WANG Jia – qi¹, YAN Yu – hang¹,
ZHOU Chun – hua^{1,2}

(1. Department of Clinical Pharmacy,
The First Hospital of Hebei Medical
University, Shijiazhuang 050000, Hebei
Province, China; 2. The Technology
Innovation Center for Artificial
Intelligence in Clinical Pharmacy of Hebei
Province, Shijiazhuang 050000, Hebei
Province, China)

作者简介: 陈朝丽(1997 –), 女, 硕士研究生, 药
师, 主要从事临床药学方面的研究

通信作者: 周春华, 主任药师

MP: 18633881377

E – mail: zhouchunhua@hebmu.edu.cn

摘要:目的 建立测定人血浆中尼可地尔浓度的高效液相色谱 – 质谱(HPLC – MS/MS)法,并用于健康受试者的药代动力学研究。**方法** 人血浆样品经乙腈萃取预处理。色谱柱:Acquity HPLC BEH C₁₈(1.7 μm, 2.1 mm × 50.0 mm),流动相:甲醇(含0.1%甲酸) – 5 mmol · L⁻¹乙酸铵(含0.1%甲酸)。流速:0.2 mL · min⁻¹,柱温:40 ℃,进样量:5 μL。梯度洗脱,电喷雾离子源,多反应监测,正离子扫描,内标为尼可地尔 – d4 同位素。考察该方法的专属性、标准曲线与定量下限、残留效应和稀释可靠性、精密度与回收率、基质效应、稳定性。**结果** 建立的方法专属性好,尼可地尔在0.2 ~ 200.0 ng · mL⁻¹线性关系良好,其标准曲线为 $y = 1.08 \times 10^{-1}x + 2.66 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9997$),定量下限为0.2 ng · mL⁻¹,无残留效应,稀释后结果可靠,质控样品批内和批间精密度分别为0.64% ~ 8.70%和0.91% ~ 8.70%,批内和批间的准确度分别在100.00% ~ 115.00%和98.00% ~ 115.00%。尼可地尔在低、中、高质控浓度下的提取回收率为92.78% ~ 95.35%,无明显基质效应,稳定性良好。**结论** 该方法专属性高、准确度好、稳定、可重复、操作简单,可用于测定尼可地尔血浆中药物浓度。

关键词: 尼可地尔; 高效液相色谱 – 质谱法; 血药浓度; 药代动力学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.05.022

中图分类号: R972 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)05-0712-05

Abstract: Objective To establish a high performance liquid chromatography – mass spectrometry (HPLC – MS/MS) method for the determination of nicorandil concentrations in human plasma and for pharmacokinetic studies in healthy subjects. **Methods** Human plasma samples were pretreated with acetonitrile extraction. Chromatographic column: Acquity HPLC BEH C₁₈(1.7 μm, 2.1 mm × 50.0 mm), mobile phase: methanol (0.1% formic acid) – 5 mmol · L⁻¹ ammonium acetate (with 0.1% formic acid). Flow rate: 0.2 mL · min⁻¹, column temperature: 40 ℃, injection volume: 5 μL. Gradient elution, electrospray ion source, multiple reaction monitoring, positive ion scanning, nicorandil – d4 isotope as internal standard. The specificity of the method, the standard curve and the lower limit of quantification, the carryover effect and dilution reliability, the precision and recovery, the matrix effect, and the stability of the method were investigated. **Results** The specificity of the established method was good, nicorandil had a good linear relationship between 0.2 – 200.0 ng · mL⁻¹, the standard curve was $y = 1.08 \times 10^{-1}x + 2.66 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9997$), the lower limit of quantification was 0.2 ng · mL⁻¹, there was no residual effect, the dilution results were reliable, and the intra – day and inter – day precision of quality control samples were 0.64% – 8.70% and 0.91% – 8.70%.

respectively. The intra-day and inter-day accuracy were 100.00% – 115.00% and 98.00% – 115.00%, respectively. The extraction recoveries of nicorandil at low, medium and high quality control concentrations were 92.78% – 95.35%, with no obvious matrix effect and good stability. **Conclusion** This method is highly specific, accurate, stable, reproducible, and simple to operate, and can be used to determine the concentration of drug in plasma of nicorandil.

Key words: nicorandil; high performance liquid chromatography – mass spectrometry; blood concentration; pharmacokinetics

尼可地尔属于烟酰胺硝酸酯类血管扩张药,既能激活血管平滑肌钾离子通道,促进 K^+ 外流、间接阻断 Ca^{2+} 内流,松弛血管平滑肌、扩张血管,还能释放 NO,维持血管舒张、调节血流量及血压,抑制血小板在血管内皮细胞的黏附和聚集等^[1-2]。由于尼可地尔具有独特的双重药理机制,使其在多个国家和地区被广泛应用于冠心病、心绞痛的长期治疗^[3-5]。尽管已有研究对尼可地尔的药代动力学进行了一定程度的探索^[6],但对于中国人群的药代动力学特性尚不明确。本研究旨在建立一种稳定、可重复、操作简单的可用于测定血浆中尼可地尔浓度的高效液相色谱 – 质谱 (high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry, HPLC – MS/MS) 法,并应用于尼可地尔的人体药代动力学研究,评价尼可地尔在中国健康受试者体内的药代动力学过程。

材料与方法

1 药品与仪器

尼可地尔片,规格:每片 5 mg,批号:21D070Z,注册证号:国药准字 HJ20160540,日本中外制药株式会社生产;尼可地尔标准品,含量:99.6%,批号:101079 – 202103,购自中国食品药品检定研究院;尼可地尔 – d4,含量:99.8%,批号:2904 – 024A1,加拿大 TLC Pharmaceutical Standards 生产。

LC – 40D 液相色谱仪(配备液相输液泵、自动进样器、柱温箱),日本 SHIMADZU 公司产品;TRIPLE QUAD 6500⁺ 质谱仪、Analyst 1.7.3 数据分析软件,均为美国 AB SCIEX 公司产品。

2 测定条件、溶液配制、血浆样品处理

本研究方法学建立和生物样品检测由河北医科大学第一医院完成。

色谱条件 色谱柱:Acquity HPLC BEH C_{18} (1.7 μm , 2.1 mm $\times$ 50.0 mm);流动相:A 相为甲醇(含 0.1% 甲酸),B 相为 5 mmol $\cdot L^{-1}$ 乙酸铵(含 0.1% 甲酸);流速:0.2 mL $\cdot min^{-1}$;柱温:40 $^{\circ}C$;进样

量:5 μL 。梯度洗脱程序:0 ~ 1.0 min,40% A;1.0 ~ 1.3 min,40% A $\rightarrow$ 97% A;1.3 ~ 3.5 min,97% A;3.5 ~ 3.6 min,97% A $\rightarrow$ 40% A;3.6 ~ 5.5 min,40% A。

质谱条件 多反应监测模式,正离子模式,电喷雾离子源。用于定量分析的离子反应分别为 m/z 212.1 $\rightarrow$ 136.0 (尼可地尔), m/z 216.1 $\rightarrow$ 140.0 (尼可地尔 – d4,内标)。去簇电压:50 V;入口电压:5.0 V;碰撞电压:13.0 V;碰撞室出口电压:10.0 V;气帘气:241.32 kPa,碰撞气:48.26 kPa;离子喷射电压:5 500.0 V;离子源气体 1 压力:344.74 kPa;离子源气体 2 压力:344.74 kPa。

储备液配制 用 80% 甲醇配制尼可地尔标准品得到 1 mg $\cdot mL^{-1}$ 的标准曲线和质控的储备液。将尼可地尔 – d4 0.8 mg 用甲醇 0.8 mL 溶解至浓度为 1 mg $\cdot mL^{-1}$,再用 50% 甲醇水稀释后配制成 200 ng $\cdot mL^{-1}$ 的内标储备液。

标准曲线样品与质控样品配制 取标准曲线的储备液,用乙腈稀释得到质量浓度分别为 4.00、10.00、20.00、40.00、100.00、200.00、500.00、1 000.00、2 000.00、4 000.00 ng $\cdot mL^{-1}$ 的系列工作液。取上述系列工作液 10 μL 于 1.5 mL EP 管中,加入空白血浆 190 μL ,涡旋 30 s,得到 0.20、0.50、1.00、2.00、5.00、10.00、25.00、50.00、100.00、200.00 ng $\cdot mL^{-1}$ 的标准曲线样品。用上述方法配制尼可地尔质量浓度为 0.20、0.50、10.00、150.00 ng $\cdot mL^{-1}$ 的血浆质控样品。

血浆样品处理 取血浆样品 50 μL ,加入乙腈(含 5 ng $\cdot mL^{-1}$ 的内标溶液:尼可地尔 – d4)200 μL ,涡旋混匀 2 min 后,以 $1.5 \times 10^4 r \cdot min^{-1}$ 离心 10 min,取上清液 150 μL 进行 HPLC – MS/MS 分析。

3 方法学考察^[7]

专属性 取 6 个不同来源的空白血浆、空白血浆分别加入尼可地尔和尼可地尔 – d4 样品,其余按照“血浆样品处理”项下方法操作。考察待测物以及内标峰是否与杂峰分离完全,并提供相应的图谱。

标准曲线与定量下限 (lower limit of quantification, LLOQ) 按“标准曲线样品与质控样品配制”及“血浆样品处理”项下方法操作,建立标准曲线。配制的尼可地尔质量浓度分别为 0.20、0.50、1.00、2.00、5.00、10.00、25.00、50.00、100.00、200.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,以待测物质的浓度为横坐标,待测物质与内标峰面积之比为纵坐标,用加权最小二乘法进行回归,得到线性回归方程,并确定 LLOQ。

精密度与回收率 按照“标准曲线样品与质控样品配制”及“血浆样品处理”项下方法操作,制备 LLOQ 及低、中、高质量浓度 (0.20、0.50、10.00、150.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的尼可地尔质控样品,分别设置 6 个平行样品,连续测定 3 d 不同的分析批,以标准曲线计算质控样品浓度,考察方法的批内、批间准确度和精密度。按照质控样品的配制方法制备低、中、高质量浓度 (0.50、10.00、150.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的尼可地尔血浆质控样品,按照“血浆样品处理”方法进行处理后,进样分析,该组峰面积记录为 A 。分别取 6 个不同来源的空白血浆,按照“血浆样品处理”方法进行处理后,分别加入与处理后的尼可地尔的低、中、高质量浓度 (0.50、10.00、150.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 质控样品浓度相当的标准品进行分析,记录峰面积为 B 。提取回收率 $= A/B \times 100\%$ 。

残留效应与稀释可靠性 取 200 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 定量上线样品进样分析完成后立即分析空白样品,考察待测物和内标从 1 个样品到下 1 个样品的残留。在血浆样品测定中,有样品质量浓度超过了标准曲线上限 (200.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$),对此进行了 10 倍稀释系数的考察。

基质效应 将 6 个不同来源的空白血浆样品按“血浆样品处理”操作后,得到提取液,分别加入与处理后的尼可地尔的低、高质量浓度 (0.50、150.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 质控样品浓度相当的标准品进行分析,记录峰面积为 B 。配制无基质存在的与低、高质量浓度 (0.50、150.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 质控样品浓度相当的尼可地尔纯溶液进行分析,记录峰面积为 C 。分别计算低、高质控样品的基质效应,基质效应 $= B/C \times 100\%$ 。

稳定性 取尼可地尔质量浓度为 0.50、150.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的低和高质量浓度质控样品,分别室温放置 4 h,在 -80°C 冰箱放置 1 个月;反复冻融 3 次,按照“血浆样品处理”项下方法操作,测定样品尼可地尔的浓度,每个样品设置 6 个平行样。同时考察低、高质量浓度样品处理后在进样盘放置 24 h 的稳定性。

4 方法学应用

本研究经河北医科大学第一医院伦理委员会批

准(伦理批号:20220578)。所有受试者均签署知情同意书。试验共入组 40 例健康受试者,随机分配到空腹试验 20 例和餐后试验 20 例。空腹组 20 例受试者空腹口服尼可地尔片 5 mg,温水 240 mL 送服。餐后组 20 例受试者于开始进食高脂餐后 30 min (从开始进食高脂餐时计时,30 min 内进食完成) 时口服尼可地尔片 5 mg,温水 240 mL 送服。2 组在 0 h (给药前 1 h 内),给药后 10.00、20.00、30.00、45.00 min 和 1.00、1.25、1.50、1.75、2.00、2.50、3.00、4.00、6.00、8.00、10.00、12.00 h,共 17 个时间点采集静脉血。每次采集全血约 4 mL 至含乙二胺四乙酸二钾抗凝剂的真空采血管中,采集后至离心前将采血管直立放置于冰水浴中,并于 1 h 内在 4°C 下,以 $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 进行离心 10 min,2 h 内完成预处理并储存于 -80°C 冰箱。应用经方法学确证的 HPLC-MS/MS 法,测定 20 例空腹组及 20 例餐后组健康受试者的血药浓度,根据各组平均药物浓度,绘制 2 组的平均血药浓度-时间曲线。将上述血药浓度数据用药物与统计软件 DAS 2.0 通过非房室模型计算药代动力学参数。

结 果

1 方法学评价

专属性 尼可地尔与内标尼可地尔-d4 样品的保留时间均为 1.11 min,色谱图见图 1。结果表明,生物样品中其他内源成分对被测物的检测没有影响。

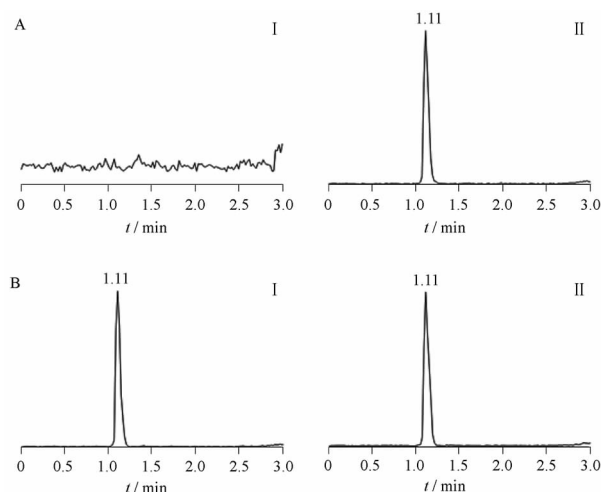


图1 尼可地尔(I)和内标尼可地尔-d4(II)在血浆基质中的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of nicorandil (I) and the internal standard nicorandil-d4 (II) in plasma matrices

A: Blank plasma spiked internal standard sample; B: Lower limit of quantitation sample.

表 1 用液相色谱-质谱法测定尼可地尔在血浆中的准确度、精密度、回收率**Table 1** Accuracy, precision, recovery of nicorandil in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 6)			Inter-day (n = 18)			Extraction recovery (%, $\bar{x} \pm s$)
	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	Measured (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	
0.20	0.23 ± 0.02	8.70	15.00	0.23 ± 0.02	8.70	15.00	—
0.50	0.50 ± 0.01	2.00	0.00	0.49 ± 0.01	2.04	-2.00	92.78 ± 4.08
10.00	10.12 ± 0.22	2.17	1.20	10.16 ± 0.26	2.56	1.60	95.35 ± 12.78
150.00	150.43 ± 0.96	0.64	0.29	149.13 ± 1.35	0.91	-0.58	94.04 ± 6.58

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

标准曲线与 LLOQ 尼可地尔在血浆基质中的在 0.2 ~ 200.0 ng · mL⁻¹ 线性关系良好, 得到标准曲线回归方程为 $y = 1.08 \times 10^{-1}x + 2.66 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9997$)。LLOQ 为 0.2 ng · mL⁻¹。

精密度与回收率 尼可地尔 LLOQ、低、中、高 4 个质量浓度的质控样品批内和批间精密度分别为 0.64% ~ 8.70% 和 0.91% ~ 8.70%, 批内和批间的准确度分别在 100.00% ~ 115.00% (0.00% ~ 15.00%) 和 98.00% ~ 115.00% (-2.00% ~ 15.00%)。准确度和精密度均符合对生物样品测定要求。尼可地尔在低、中、高质控浓度下的提取回收率在 92.78% ~ 95.35%, 结果见表 1。

残留效应与稀释可靠性 空白样品在尼可地尔与内标物峰位处无响应, 因此本方法无残留效应。在血浆样品测定中, 有样品质量浓度超过了标准曲线上限 (200 ng · mL⁻¹), 对此进行了 10 倍稀释系数的考察。稀释样品的准确度在 ±15%, 相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) < 15%。符合要求。

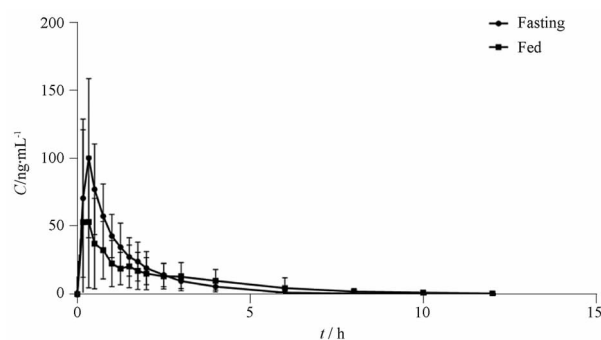
基质效应 低、高质量浓度质控样品中, 基质效应分别为 99.67%、101.50%, RSD 分别为 8.49%、7.93%。表明样品测定不受基质效应影响。

稳定性 低和高浓度质控样品室温放置 4 h、-80 °C 放置 1 个月、反复冻融 3 次, 进样器放置 24 h 的条件下质控样品的 RSD 均小于 15%, 稳定性结果表明样品在储存、预处理及待测过程均能保持稳定。各项指标均满足生物样品测定的要求。

2 方法学应用

2 组受试者单次口服尼可地尔后的平均血药浓度-时间曲线见图 2, 主要非房室模型统计矩参数见表 2, 在对尼可地尔片进行的药代动力学研究中, 空腹组与餐后组的药代动力学参数 [包括消除半衰期 ($t_{1/2}$)、曲线下面积 ($AUC_{0-\infty}$)、群体表观清除率的几何均数 ($CL_{z/F}$)、群体表观分布容积的几何均数 ($V_{z/F}$)] 显示

出基本一致的趋势。然而, 空腹组相较于餐后组, 其达峰时间 (t_{max}) 缩短, 达峰浓度 (C_{max}) 升高。

**图 2** 2 组受试者单次口服尼可地尔片的平均血药浓度-时间曲线图**Figure 2** Average plasma concentration-time curve of a single oral administration of nicorandil tablets in the two groups**表 2** 空腹组与餐后组受试者口服尼可地尔药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)**Table 2** Pharmacokinetic parameters of oral administration of nicorandil in fasting group and fed group ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting (n = 20)	Fed (n = 20)
C_{max} (μg · L ⁻¹)	128.45 ± 47.14	81.13 ± 56.27
t_{max} (h)	0.49 ± 0.32	0.76 ± 0.80
$t_{1/2}$ (h)	2.15 ± 1.05	2.01 ± 0.64
$AUC_{0-\infty}$ (μg · L ⁻¹ · h)	127.28 ± 31.62	126.26 ± 59.57
$CL_{z/F}$ (L · h ⁻¹)	41.18 ± 8.32	43.49 ± 36.48
$V_{z/F}$ (L)	130.88 ± 80.98	143.24 ± 115.55

讨 论

尼可地尔作为一种高效抗心绞痛药物, 自 1984 年在日本首次上市后, 已在全球获得广泛使用; 其独特的双重作用机制在冠状动脉疾病的治疗上具有显著优势。然而, 药物的疗效与安全性很大程度上依赖于其体内的药代动力学行为^[8-9]。在既往的研究中已报

道了多种分析方法,用于监测血浆中尼可地尔的浓度,虽然这些检测方法具有足够的灵敏度,但该药物的测定还是用了费力的萃取方法,如液-液萃取法,涉及干燥然后重构,色谱运行时间长,并伴随着高定量限水平的背景噪声^[10]。本研究的前处理时将内标与蛋白沉淀剂预先混合,简化了加样步骤,一步沉蛋白,提高了操作的便捷性。液相色谱-质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法也曾多次用于检测血浆中的尼可地尔^[11],但既往研究多用结构类似物作为内标。随着科学的进步,同位素内标在LC-MS/MS分析中得到了广泛应用,因为稳定同位素标记的化合物与被分析物具有几乎完全相同的分子结构、化学性质、色谱和质谱行为,从而有效地消除了电离变化和基质效应^[12]。

在口服药物的给药过程中,摄入的食物成分已被证实能够显著影响药物的吸收动力学^[13]。本项研究针对40例中国健康受试者进行了药代动力学研究,结果表明食物的摄入对尼可地尔的吸收过程具有显著影响。具体而言,与国外进行的同类研究相比较^[14],中国健康受试者的尼可地尔 $t_{\max}$ 与国外研究结果相似,但在中国受试者中观察到的 $t_{1/2}$ 为2 h左右,相较于国外研究中报告的1 h要长。这一发现表明不同种族或人群之间可能存在遗传和生理学上的差异,这些差异可能对药物的代谢和清除过程产生影响。因此,种族差异在药代动力学研究中是一个不容忽视的因素,对于制定个体化给药方案和药物剂量调整具有重要意义。

参考文献:

- [1] DAVIDSON S M, FERDINANDY P, ANDREADOU I, et al. Multi-target strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (1): 89—99.
- [2] PEARCE L, CARR R D, YELLON D M, et al. Nicorandil - an effective multitarget drug for cardioprotection? [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(1): 5—8.
- [3] KOBARA M, AMANO T, TOBA H, et al. Nicorandil suppresses ischemia-induced norepinephrine release and ventricular arrhythmias in hypertrophic hearts [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(1): 53—62.
- [4] ZHONG H P, YIN X S. Efficacy and safety of nicorandil monotherapy and nicorandil - clopidogrel combination therapy on cardiac function in patients with coronary heart disease [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(5): 3539—3547.
- [5] QIAN G, ZHANG Y, DONG W, et al. Effects of nicorandil administration on infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: The CHANGE trial [J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11 (18): e026—e232. 2022-09-20 [2024-08-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36073634/>.
- [6] CESAR I C, GODIN A M, ARAUJO D P, et al. Synthesis, antinociceptive activity and pharmacokinetic profiles of nicorandil and its isomers [J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(9): 2783—2790.
- [7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《M10:生物分析方法验证及样品分析》国际人用药品注册技术协调会指导原则问答文件和常见问题解答文件的公告(2023年第84号) [EB/OL]. 2023-07-04 [2024-08-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgtg/20230129162900169.html>.
- [8] RAMAMOORTHY A, PACANOWSKI M A, BULL J, et al. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: Review of recently approved drugs [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(3): 263—273.
- [9] ALLEN A, BAL J, CHEESBROUGH A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and inhaled fluticasone furoate in healthy Caucasian and East Asian subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(5): 808—820.
- [10] FRYDMAN A. Pharmacokinetic profile of nicorandil in humans: an overview [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20 (Suppl 3): S34—44.
- [11] 冯有恒, 汪庆, 秦燕. LC-MS/MS法测定大鼠血浆内尼可地尔浓度及其药动学研究 [J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(2): 240—245.
- [12] RADOVANOVIC M, JONES G, DAY R O, et al. Mitigating analyte to stable isotope labelled internal standard cross-signal contribution in quantitative liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J/OL]. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*, 2022, 26: 57—64. 2022-04-26 [2024-05-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35520954/>.
- [13] OSHEA J P, HOLM R, ODRISCOLL C M, et al. Food for thought: Formulating away the food effect - a PEARRL review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(4): 510—535.
- [14] FRYDMAN A M, CHAPPELLE P, DEIKMANN H, et al. Pharmacokinetics of nicorandil [J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63(21): J25—J33.

(收稿日期 2024-09-27)