

用 LC-MS/MS 法检测血清中维生素 D 的含量

Determination the contents of vitamin D in serum by LC-MS/MS

施卉^{1a}, 李海娟^{1a}, 顾玲琪^{1a},
张小华^{1b}, 金霞^{1b}, 顾锦华^{1a}

(1. 南通大学附属妇幼保健院, a. 药学部;
b. 儿科, 江苏 南通 226000)

SHI Hui^{1a}, LI Hai-juan^{1a},
GU Ling-qi^{1a}, ZHANG Xiao-hua^{1b},
JIN Xia^{1b}, GU Jin-hua^{1a}

(1. a. Department of Pharmacy;
b. Department of Pediatrics, Affiliated
Maternity and Child Health Care Hospital
of Nantong University, Nantong 226000,
Jiangsu Province, China)

基金项目:南通市药物政策与药学服务研究基金资助项目(2023NTPA11)

作者简介:施卉(1986-),女,主管药师,主要从事儿童治疗药物监测方向的研究

通信作者:顾锦华,主任药师,硕士生导师
Tel: (0513)59008153
E-mail: jhgu@ntu.edu.cn

摘要:目的 建立一种基于液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)的血清维生素D(VD)定量分析方法并评估其在儿科营养支持中的临床应用价值。**方法** 血清样品经乙腈处理,以25-羟基维生素D₂-d₆(25-OH-VD₂-d₆)与25-羟基维生素D₃-d₆(25-OH-VD₃-d₆)作为内标。色谱柱:Kinetex C18(50.0 mm×3.0 mm, 2.6 μm);流动相:0.1%甲酸水溶液和0.1%甲酸甲醇溶液梯度洗脱,流速为0.5 mL·min⁻¹,进样量为10 μL,柱温30℃。用电喷雾离子化源,正离子模式,多重反应监测,评估LC-MS/MS检测方法的专属性、标准曲线及定量下限、精密度及回收率、稳定性和基质效应。应用建立的方法检测肠内组(口服10 μg·kg⁻¹ VD滴剂, qd)和肠外组[肠外营养液中加入注射用脂溶性维生素(I)经静脉注射相当于10 μg·kg⁻¹ VD, qd]早产儿血清中VD水平。**结果** 25-OH-VD₂与25-OH-VD₃均在5~100 ng·mL⁻¹呈良好的线性关系,25-OH-VD₂标准曲线为 $y = 1.00x + 2.34 \times 10^{-2}$ ($R = 0.9998$),定量下限为0.5 ng·mL⁻¹;25-OH-VD₃标准曲线为 $y = 1.00x + 5.6 \times 10^{-3}$ ($R = 0.9998$),定量下限为1 ng·mL⁻¹。精密度及回收率:25-OH-VD₂的质控样本回收率为95.59%~105.38%,批内和批间精密度分别≤4.75%和≤4.68%,25-OH-VD₃回收率为98.38%~113.63%,批内和批间精密度分别≤5.64%和≤7.83%;不同浓度25-OH-VD₂和25-OH-VD₃样品在不同条件下稳定性良好,基质效应分别为85%~110%和88%~112%。经肠内或肠外VD补充后,2组早产儿血清中25-OH-VD₂和25-OH-VD₃浓度均显著升高,其中肠外组25-OH-VD₂和25-OH-VD₃浓度均显著高于肠内组(均 $P < 0.05$);肠外组早产儿每日体重增加率均显著高于肠内组(均 $P < 0.05$)。**结论** 基于LC-MS/MS的血清VD定量分析方法专属性强、灵敏度高,适用于早产儿VD水平监测。

关键词: 维生素D;液相色谱-串联质谱;定量分析;早产儿;营养支持

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.022

中图分类号: R977 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)06-0866-06

Abstract: Objective To establish a quantitative analysis method for serum vitamin D (VD) based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and evaluate its clinical application value in pediatric nutritional support. **Methods** Serum samples were processed with acetonitrile, using 25-hydroxyvitamin D₂-d₆ (25-OH-VD₂-d₆) and 25-hydroxyvitamin D₃-d₆ (25-OH-VD₃-d₆) as internal standards. The chromatographic column was Kinetex C18 (50.0 mm×3.0 mm, 2.6 μm). The mobile phase consisted of 0.1% formic acid aqueous solution and 0.1% formic acid methanol solution, with gradient elution at a flow rate of 0.5 mL·min⁻¹ and an injection volume of 10 μL. The column temperature was set to 30℃. Electrospray ionization was used in positive ion mode, with multiple reaction

monitoring. The LC-MS/MS method was evaluated for specificity, calibration curves, lower limits of quantification, precision, recovery rate, stability, and matrix effects. The method was applied to detect VD levels in the serum of infants from the external group (oral $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ VD drops, *qd*) and the parenteral group [parenteral nutrition solution with injectable fat-soluble vitamin (I) administered intravenously, it was equivalent to $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ VD, *qd*]. **Results** Both 25-OH-VD₂ and 25-OH-VD₃ showed good linearity in the range of $5-100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, with the 25-OH-VD₂ standard curve of $y = 1.00x + 2.34 \times 10^{-2}$ ($R = 0.9998$), and a lower limit of quantification (LLOQ) of $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 25-OH-VD₃ standard curve of $y = 1.00x + 5.6 \times 10^{-3}$ ($R = 0.9998$), and LLOQ of $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The recovery rate of 25-OH-VD₂ quality control samples was 95.59%–105.38%, with intra- and inter-day precision $\leq 4.75\%$ and $\leq 4.68\%$, respectively. The recovery rate of 25-OH-VD₃ was 98.38%–113.63%, with intra- and inter-batch precision $\leq 5.64\%$ and $\leq 7.83\%$, respectively. Stability of 25-OH-VD₂ and 25-OH-VD₃ samples at different concentrations was good under various conditions, with matrix effects ranging from 85%–110% and 88%–112%, respectively. After enteral or parenteral VD supplementation, the serum levels of 25-OH-VD₂ and 25-OH-VD₃ in both groups of preterm infants significantly increased, with the parenteral group showing significantly higher concentrations of 25-OH-VD₂ and 25-OH-VD₃ compared to the enteral group ($P < 0.05$). The daily weight gain rate of preterm infants in the parenteral group was also significantly higher than those in the enteral group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The quantitative analysis method of serum VD based on LC-MS/MS has strong specificity and high sensitivity, which is suitable for the monitoring of VD level in premature infants. **Key words:** vitamin D; liquid chromatography tandem mass spectrometry; quantitative analysis; preterm infants; nutritional support

早产儿因消化系统发育不成熟,需依赖肠外营养(parenteral nutrition, PN)支持^[1]。维生素D(vitamin D, VD)是一种调节钙磷平衡的脂溶性维生素^[2],其缺乏会增加新生儿呼吸窘迫综合征、坏死性结肠炎、支气管肺发育不良的风险^[3]。常用的VD检测方法主要有放射免疫分析和酶联免疫吸附试验法,因灵敏度和特异性不足,难以满足临床需求^[4]。因此,为确保早产儿获得适当VD补充,建立一种准确、快速的检测方法十分重要。液相色谱-串联质谱(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)法具有强大的分离能力和高灵敏度,能够区分25-羟基维生素D₂(25-hydroxyvitamin D₂, 25-OH-VD₂)和25-羟基维生素D₃(25-hydroxyvitamin D₃, 25-OH-VD₃),是VD检测的“金标准”^[5]。本研究旨在建立基于LC-MS/MS的血清VD定量分析方法,优化VD检测精度,并应用于儿科营养支持,为早产儿VD精准补充提供科学依据。

材料与方法

1 材料

药品与试剂 维生素D滴剂,规格:每粒400 U,批号:129232028、129234017、129234048,批准文号:国药准字H35021450,国药控股星鲨制药(厦门)有限公

司生产;注射用脂溶性维生素(I),规格:复方制剂,批号:220729-1、230317-2、230604-2,批准文号:国药准字H20080541,马鞍山丰原制药有限公司生产。25-OH-VD₂,规格:每支 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,纯度:98%,批号:C07B23, 25-OH-VD₃,规格:每支 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,纯度:98%,批号:A10C23, 25-OH-VD₂-d₆,规格:每瓶1 mg,纯度: $\geq 98\%$,批号:B11A22, 25-OH-VD₃-d₆,规格:每瓶1 mg,纯度:98%,批号:03ACA23,均购自美国Sigma-Aldrich公司。

仪器 Xevo TQD 质谱仪、ACQUITY UPLC I-Class超高效液相色谱仪,均为美国Waters公司产品。

2 测定条件、溶液配制与血浆样品预处理

色谱条件 色谱柱:Kinetex C18柱($50.0 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm}, 2.6 \mu\text{m}$),柱温: 30°C ,流动相:0.1%甲酸水溶液(A) 0.1%甲酸甲醇溶液(B),流速: $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,进样量: $10 \mu\text{L}$ 。洗脱程序:0~0.50 min, 20% A; 0.50~1.00 min, 9% A; 1.00~2.45 min, 3% A; 2.45~2.50 min, 20% A。

质谱条件 用电喷雾离子化源,大气压化学离子模式,多重反应监测。离子源温度为 500°C ,离子喷射电压为5 500 V,源内气体1(N_2)压力:379 kPa;气体2(N_2)压力:310 kPa;气帘气体(N_2)压力:172 kPa;碰撞气(N_2)压力:Medium。25-OH-VD₂、

25-OH-VD₂-d₃、25-OH-VD₃和25-OH-VD₃-d₆的碰撞室射出电压均为22 V,碰撞能量均为10 V,入口电压均为6 V,停留时间均为70 ms。检测离子对:25-OH-VD₂ m/z 413.30→395.20,25-OH-VD₂-d₃ m/z 416.30→398.20,25-OH-VD₃ m/z 401.30→383.20,25-OH-VD₃-d₆ m/z 407.30→389.20。

质控样品工作液的配制 精准量取25-OH-VD₂与25-OH-VD₃各0.2 mL溶解于甲醇0.8 mL中,配制成20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准液(25-OH-VD₂,25-OH-VD₃质量浓度均为20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)。标准液经甲醇梯度稀释,配制质量浓度分别为5、10、20、30、40、50、60、70、80、90 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的25-OH-VD₂和5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 25-OH-VD₃的标准曲线工作液。

内标储备液的配制 称量25-OH-VD₂-d₆与25-OH-VD₃-d₆各1 mg,分别溶解于甲醇1 mL,配制1 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的内标储备液,经乙腈稀释至20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内标工作液。

血清样本预处理 取血清样本与梯度工作液各100 μL ,加入内标工作液300 μL ,旋涡混匀1 min,以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液做后续分析。

3 方法学考察

专属性 分别取空白血清基质、含内标的血清基质、标准液、早产儿血清样本,按“血清样本预处理”方法进行处理和配制,进行LC-MS/MS分析,考察专属性。

标准曲线与定量下限(lower limit of quantification, LLOQ) 以梯度标准溶液的浓度作为 x 轴,而将标准溶液与内标峰面积的比值设定为 y 轴。用了加权最小二乘法(权重设定为 $w = 1/x^2$)进行回归分析,绘制标准曲线。25-OH-VD₂的标准曲线质量浓度分别为5、10、20、30、40、50、60、70、80、90 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,LLOQ为0.5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;25-OH-VD₃的标准曲线质量浓度分别为5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,LLOQ为1 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 ①批内精密度:用空白血清基质分别配制3个质量浓度梯度的加内标液的25-OH-VD₂(1.0、10.0和40.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)与25-OH-VD₃(2.0、20.0与80.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)溶液,每个质量浓度同时检测10个样本;②批间精密度:于3个批次分别测定上述浓度的样本,每个质量浓度同时检测10个样本。分别计算批内和批间测量值的平均值、标准差、相对标准偏差、标准偏差。用上述质量浓度梯度

25-OH-VD₂与25-OH-VD₃样本,每个样本重复6次浓度测定,分别计算25-OH-VD₂与25-OH-VD₃的相对回收率的平均值和标准差。回收率(%)=检测浓度/标示浓度 $\times 100\%$ 。

基质效应 用空白血清样本作为基质,按“血清样本预处理”方法加入已知浓度的标准品(25-OH-VD₂和25-OH-VD₃),分别检测其峰面积,与相同浓度的纯溶剂标准品峰面积进行比较,基质效应的测试在低(1.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、中(10.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)和高(40.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)3个质量浓度梯度下进行,每个质量浓度重复检测6次,并计算平均值和相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)。基质效应(%)=基质液峰面积/纯溶剂峰面积 $\times 100\%$ 。

稳定性 按照“精密度与回收率”的方法配制3个质量浓度梯度的25-OH-VD₂与25-OH-VD₃溶液。分别室温放置12 h、4~8 $^{\circ}\text{C}$ 放置7 d、-20 $^{\circ}\text{C}$ 放置30 d后,按照“血清样本预处理”项下操作,进行测定。

4 临床样本资料

一般资料 选取南通大学附属妇幼保健院2022年1月至2023年12月收治的56例早产儿为研究对象。按随机数表法分为肠内组和肠外组。收集2组早产儿性别、胎龄、入院时间等一般资料,2组早产儿的一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究经南通大学附属妇幼保健院伦理审查委员会批准(伦理批件:Y2021051)。所有早产儿的监护人均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《早产儿管理指南》的诊断标准。①出生后48 h内入院;②早产儿与母体均未补充维生素制剂;③临床资料完整。

排除标准 ①先天消化道畸形者;②正在使用可能影响VD水平的药物者;③重度呼吸窘迫综合征或重度窒息者;④严重的心血管、胃肠道或肝肾疾病,不耐受肠内营养支持者。

分组与治疗方法 肠内组给予口服维生素D滴剂补充:每次服用剂量为10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,qd,疗程为2周;肠外组给予注射用脂溶性维生素:在肠外营养液中加入注射用脂溶性维生素(I),经静脉注射,相当于10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ VD,qd,疗程为2周。

临床观察指标 治疗前和治疗后2周,采集早产儿静脉血2 mL,以3 500 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min,保留样本血清,置于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻,参照上述LC-MS/MS方法,对血清中25-OH-D₂与25-OH-D₃的浓度进行检测;记录早产儿治疗后2周的体质量、每日体质量

增加率以及住院时间。

5 统计学处理

用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用独立样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 方法学评价

专属性 25-OH-VD₂与25-OH-VD₃内标的保留时间分别为2.25和2.26 min,临床血清样本的保留时间分别为2.28和2.24 min,提示血清内源性物质对样品分析不产生干扰,见图1。

标准曲线和与 LLOQ 25-OH-VD₂在5~90 ng·mL⁻¹,25-OH-VD₃在5~100 ng·mL⁻¹有良好的线性关系,25-OH-VD₂的标准曲线方程为 $y = 1.00x + 2.34 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9998$);25-OH-VD₃的标准曲线方程为 $y = 1.00x + 5.60 \times 10^{-3}$ ($r = 0.9998$)。25-OH-VD₂与25-OH-VD₃的与 LLOQ 样本的信噪比均>10,变异系数分别为3.8%和6.1%,准确度分别为101.3%和99.0%。检测的灵敏度可以满足

本次临床样本的测试需求。

精密度与回收率 25-OH-VD₂质控样本的回收率在95.59%~105.38%,批内精密度≤4.75%,批间精密度≤4.68%。25-OH-VD₃的质控样本的回收率在98.38%~113.63%,批内精密度≤5.64%,批间精密度≤7.83%,见表1。以上结果说明本检测方法具备良好的准确度和精密度。

基质效应 25-OH-VD₂和25-OH-VD₃的基质效应分别为85%~110%和88%~112%,RSD均低于10%。不同浓度梯度的基质效应结果一致,未对标准曲线的线性关系造成影响。此外,内标(25-OH-VD₂-d₆和25-OH-VD₃-d₆)的引入有效校正了基质效应对定量分析的干扰,使各浓度梯度的基质效应偏差控制在±5%。

稳定性 25-OH-VD₂和25-OH-VD₃样品分别以3个不同质量浓度在室温放置12 h、4~8℃放置7 d与-20℃放置30 d,2种样品在各个条件下的相对偏差分别在-8.54%~-2.17%和-4.82%~0.23%,相对标准差为5.35%~10.63%。表明在上述条件中,2组样品均有较好的稳定性。

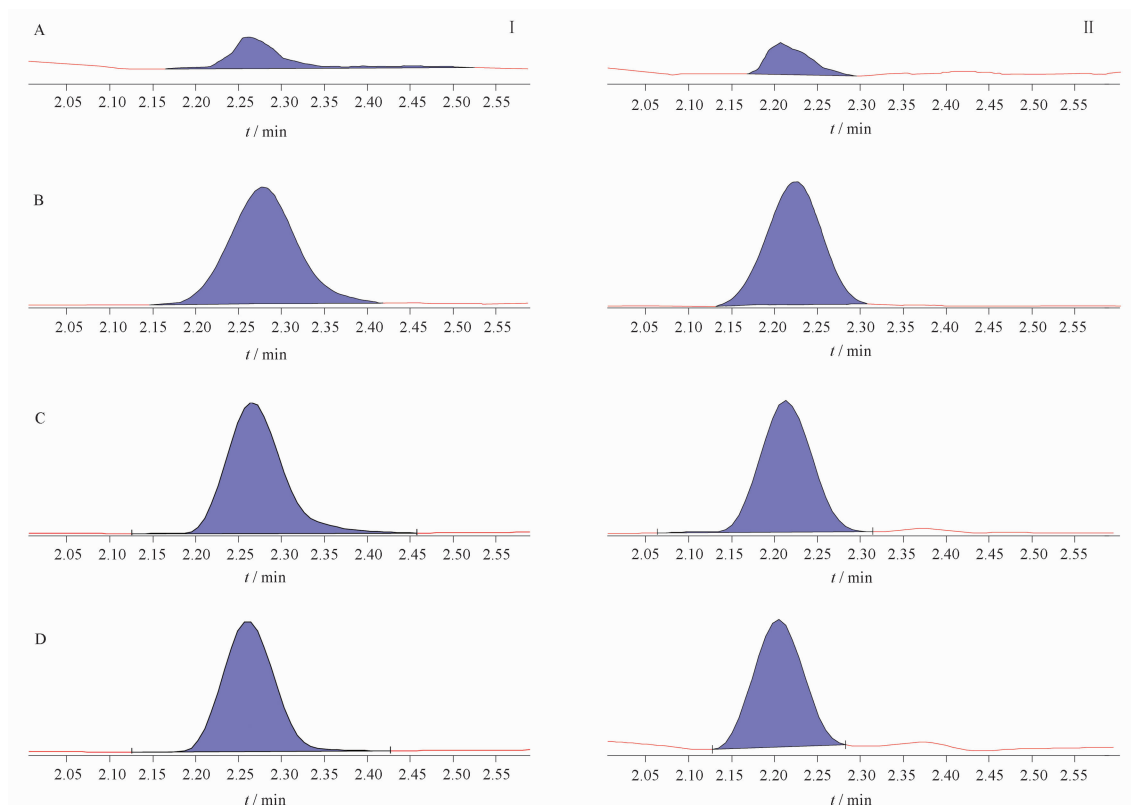


图1 25-羟基维生素D₂(25-OH-VD₂, I)与25-羟基维生素D₃(25-OH-VD₃, II)的典型液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)色谱图

Figure 1 Typical liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) chromatograms of 25-hydroxyvitamin D₂ (25-OH-VD₂, I) and 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OH-VD₃, II)

A: Blank serum; B: 25-OH-VD₂ and 25-OH-VD₃ internal standards; C: Blank serum + internal standards; D: Clinical serum sample.

表 1 用液相色谱-串联质谱法检测 25-OH-VD₂ and 25-OH-VD₃ 的精密度和回收率

Table 1 Determination of precision and recovery of 25-OH-VD₂ and 25-OH-VD₃ by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Item	Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 10)			Inter-day (n = 10)			Recovery (%)
		Measured	RSD	RE	Measured	RSD	RE	
		(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	
25-OH-VD ₂	1.0	0.95 ± 0.04	4.75	-4.16	0.94 ± 0.03	4.11	-7.13	105.38 ± 4.21
	10.0	8.72 ± 0.20	2.19	-9.96	8.87 ± 0.27	3.64	-9.82	101.34 ± 4.02
	40.0	35.78 ± 1.25	3.61	-7.18	36.12 ± 1.48	4.68	-8.05	95.59 ± 1.25
25-OH-VD ₃	2.0	1.89 ± 0.13	5.64	-4.31	1.92 ± 0.14	5.86	-1.35	98.38 ± 4.98
	20.0	17.87 ± 0.57	3.67	-8.10	18.21 ± 0.87	5.74	-6.92	113.63 ± 3.84
	80.0	75.11 ± 1.38	1.79	-7.22	75.04 ± 4.38	7.83	-5.13	101.58 ± 4.69

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

2 LC-MS/MS 检测 2 组早产儿血清 25-OH-VD₂ 与 25-OH-VD₃ 的质量浓度

治疗前, 肠内组 25-OH-VD₂ 质量浓度为 (0.49 ± 0.03) ng · mL⁻¹, 25-OH-VD₃ 质量浓度为 (13.23 ± 2.68) ng · mL⁻¹; 肠外组 25-OH-VD₂ 质量浓度为 (0.48 ± 0.04) ng · mL⁻¹, 25-OH-VD₃ 质量浓度为 (13.14 ± 2.64) ng · mL⁻¹, 组间比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。治疗后, 肠外组的 25-OH-VD₂ 质量浓度显著高于肠内组 [(0.68 ± 0.02) ng · mL⁻¹ vs. (0.56 ± 0.02) ng · mL⁻¹, $P < 0.05$]; 肠外组的 25-OH-VD₃ 质量浓度也显著高于肠内组 [(15.95 ± 2.32) ng · mL⁻¹ vs. (14.05 ± 2.49) ng · mL⁻¹, $P < 0.05$]。

3 2 组早产儿治疗后的每日体质量增加率及住院时间的变化

经治疗后, 肠内组每日体质量增加率为 (4.14 ± 1.47)%, 肠外组为 (5.37 ± 1.36)%, 肠外组的每日体质量增加率显著高于肠内组 ($P < 0.05$); 肠内组的住院时间为 (28.49 ± 6.28) d, 肠外组为 (30.51 ± 10.24) d, 2 组患儿的住院时间比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

研究显示, 早产儿容易出现 VD 缺乏, 可导致幼儿出现如佝偻病、手足搐搦症和视网膜病变等^[6]。因此, 准确评估儿童的 VD 状态对于指导临床营养支持和预防相关疾病具有重要意义。传统的检测方法存在灵敏度和特异性不足等缺陷, LC-MS/MS 技术因其独特的检测优点, 在维生素检测方面展现出更高的准确性和重复性^[7]。本研究旨在建立一种基于 LC-MS/MS 的血清 VD 定量分析方法, 并探讨其在儿

科营养支持中的临床药学评价。

VD 为脂溶性维生素, Kinetex C18 色谱柱常用于 LC-MS/MS 和超高效液相色谱中, 其疏水固定相在检测脂类化合物时可以提供良好的保留特性, 有助于化合物的分离, 提高检测精度。本研究表明, 25-OH-VD₂ 和 25-OH-VD₃ 的色谱图有明确保留时间, 证明该方法可以准确区分和定量血清中的 VD 代谢物。此外, 张文杰等^[8]研究建立的 LC-MS/MS 方法检测不同浓度的质控样本回收率达 111.39%, 批内和批间精密度 ≤ 7.99%, 本研究通过优化去簇电压和碰撞能, 以及对离子源的电压、温度和气体流量等参数的改进, 得到更优良的质控样本回收率 (113.63%) 及批内和批间精密度 (≤ 7.83%), 表明该检测方法具备更高的特异性和灵敏性, 进而能为临床提供更精准可靠的数据。

体质量是评估早产儿生长发育的重要指标^[9], 早产儿在出生后的早期阶段容易出现体质量增长缓慢的情况。李明耀等^[10]研究发现, 肠外营养支持有利于提高早产儿血清中的 25-OH-VD 水平, 可改善 VD 缺乏的症状。赵瑞玲等^[11]研究提出, 应用肠外营养液有利于改善早产儿的营养状况, 促进体质量增长。将本研究建立的 LC-MS/MS 检测血清 VD 方法应用至早产儿营养支持的临床治疗中, 测得治疗后的肠外组 25-OH-VD₂ 和 25-OH-VD₃ 均显著高于肠内组, 且肠外组治疗后的每日体质量增加率显著高于肠内组, 这说明肠外补充 VD 更有效地支持早产儿的生长发育。由于 VD 经肠内吸收后会在肝中经历首过效应, 导致其在血液中的浓度降低^[12]。肠外补充方式能够直接进入血液循环, 对于肠内吸收不良或无法通过肠内途径充分吸收 VD 的早产儿, 采取肠外补充是更佳的选择。

本研究构建的 LC-MS/MS 检测方法可用于血清

VD 的定量分析,具有高准确性和稳定性,适用于早产儿 VD 水平的监测。

参考文献:

- [1] 饶晶晶, 黄子萌, 张金萍, 等. 基于循证的精细化护理在早产儿 PICC 肠外营养中的应用效果观察[J]. 齐鲁护理杂志, 2024, 30(8): 94—97.
- [2] ABRAMS S A. Vitamin D in preterm and full-term infants[J/OL]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76 Suppl 2: 6—14. 2020-11-24 [2024-08-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232955/>.
- [3] 游芳, 倪佰亭, 赵静, 等. 个体化维生素 D 补充方案在极早产儿中的应用研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(10): 1127—1131.
- [4] ALTIERI B, CAVALIER E, BHATTOA H P, et al. Vitamin D testing: Advantages and limits of the current assays[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2020, 74(2): 231—247.
- [5] 于鹏, 周传贵, 楚士颖, 等. 建立 LC-MS/MS 检测血清中 5 种脂溶性维生素的方法及临床验证[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(6): 721—725, 732.
- [6] MILLER W L, IMEL E A. Rickets, vitamin D, and Ca/P metabolism[J]. *Horm Res Paediatr*, 2022, 95(6): 579—592.
- [7] JONES K S, MEADOWS S R, KOULMAN A. Quantification and reporting of vitamin D concentrations measured in human milk by LC-MS/MS[J/OL]. *Front Nutr*, 2023, 10:1229445. 2023-11-16 [2024-08-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38035362/>.
- [8] 张文杰, 李鹏飞. 用液相色谱-串联质谱法测定人血清中 25-羟基维生素 D 的浓度及临床应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(12): 1787—1791.
- [9] 沈健家, 沈丽青. 口腔按摩改善早产低体质量儿经口喂养的临床应用效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(11): 1991—1994.
- [10] 李明耀, 吕峻峰, 杨春晖. 不同胃肠外营养方式对早产儿维生素 D 水平的影响[J]. 当代医学, 2022, 28(15): 161—163.
- [11] 赵瑞玲, 王晶, 张丽锋, 等. 不同水溶性维生素对新生儿肠外营养液稳定性和临床疗效的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(19): 1974—1978.
- [12] 苏远, 张蒙蒙, 姚婷婷, 等. 基于药代动力学特征定量评估金丝桃素肝肠首过效应[J]. 安徽医学, 2022, 21(2): 82—84, 87. (收稿日期 2024-09-09)

· 科学文摘 ·

单剂量舒拉沙韦酯治疗成人和青少年急性非复杂性流感患者的临床研究

引自: WANG Y, et al. Single-dose suraxavir marboxil for acute uncomplicated influenza in adults and adolescents: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(2): 639—646.

Suraxavir marboxil (GP681) 是一种抗病毒药物, 通过抑制流感病毒 RNA 聚合酶中的聚合酶酸性蛋白 (polymerase acidic protein, PA), 发挥强效的治疗作用。根据前期的临床研究, Suraxavir marboxil 已显示出对甲型和乙型流感病毒感染的显著疗效。本研究为一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床试验, 旨在评估单次口服 Suraxavir marboxil 40 mg 在 5~65 岁、无严重并发症的健康流感门诊患者中的疗效与安全性。研究时间为 2022-07-28—2023-10-31, 涵盖了中国 46 个研究中心, 共 591 例患者参与, 并随机分配至 Suraxavir marboxil 组或安慰剂组, 治疗开始时间为症状发生后的 2 d 内。主要终点是流感症状缓解时间 (time to alleviation of influenza symptoms, TTAS), 即从治疗开始至体温恢复至 37.2 °C 或以下, 并且 7 项典型流感症状 (咳嗽、喉咙痛、头痛、鼻塞、发热或寒战、肌肉或关节疼痛、疲劳) 持续缓解至少 21.5 h, 且在 15 d 内完全缓解。次要终点包括病毒学指标、系统性症状、呼吸道症状、PA 变异突变情况以及不良事件的发生率。结果显示, Suraxavir marboxil 组的中位 TTAS 显著短于安慰剂组 (42.0 h vs 63.0 h, $P < 0.01$)。此外, Suraxavir marboxil 组在给药后 1 d 内病毒载量的下降速度明显快于安慰剂组, 变化均值分别为 (-2.2 ± 1.3) 与 (-1.3 ± 1.7) $\log_{10}$ copies $\cdot$ mL $^{-1}$ ($P < 0.001$)。Suraxavir marboxil 组和安慰剂组不良事件发生率为 28.4% (112 例/395 例) 和 23.3% (45 例/193 例) 中有所报告, 且大多数为轻度或中度不良事件。PA 变异体 (I38T 突变) 在甲型流感 H1N1pdm 和 H3N2 亚型中的发生率分别为 0.7% (1 例/138 例) 和 0.9% (2 例/213 例)。研究中未发现显著的获得性耐药性。本试验提示, 及时单次服用 Suraxavir marboxil 对 5~65 岁无并发症流感患者能够有效缩短 TTAS, 并显著减少病毒载量, 且在安全性方面表现良好。