《尿样中抗精神病安定类药物（Seroquel®, Latuda® 和 Haldol®）的快速分析》摘要

概述

传统的药物检测的样本是血液，然而尿液分析也是一个可行的方式。很多精神类药物的处方并不完善，为了提高阳性率，这三种安定类药物 Seroquel®, Latuda® 和 Haldol®的检测是通过检测其代谢产物而实现的。已知和未知的代谢产物用 LC-QTOF 联合水解检测。目前通过检测 N-脱盐基喹硫平（N-desalkyl quetiapine）或 7-羟基喹硫平（7-hydroxy quetiapine）来检测 Seroquel®（喹硫平，Quetiapine）的含量，但只能检测到放射剂量的 12%，本研究表明羧酸和亚砜代谢物对于确定患者的阳性率至关重要。据报道，较小的鲁拉西酮片段是 Latuda®（鲁拉西酮，Lurasidone）中普遍存在的代谢产物，本研究表明，鲁拉西酮和羟基鲁拉西酮及未知的代谢物 M-21，M-22 都是尿液中 Latuda®丰富的代谢物。有研究显示 Haldol®（氟哌丁苯，Haloperidol）在代谢中不会发生复合物偶联，而是还原的氟哌丁苯和两个小的酸片段作为主要代谢产物，然而本研究显示氟哌丁苯发生了葡糖醛酸化，水解后提高了检测效率。

材料与方法

1. 样本为 Seroquel®, Latuda® 和 Haldol®阳性尿液。检测仪器为 Agilent 6530 LC-QTOF。
2. 分析了三种抗精神病药物的已知和可能代谢物
3. 样本用 250 ng/mL 氢可酮-D6 稀释五倍。
4. 为了确认分析物是否为葡糖醛酸化，使用 3000 U 的 IMCSzyme®对样本于 60℃进行水解 60 分钟。
5. 分析仪器为 Waters Acquity UPLC® Xevo TQ-MS system， Waters Acquity UPLC® CSH Phenyl-Hexyl 2.1 x 50 mm, 1.7 µm column。
6. 流动相 A，2mM 乙酸铵+ 0.1％甲酸水溶液，起始于 98％。
7. 流动相 B 在 2.8 分钟内以 0.8mL / min 的流速升至 90％，100％甲醇？
8. 水解时，将 Seroquel®和 Haldol®样本用 400 µ L 含有 0.2 µ g/ mL 喹硫平-D8 或 0.2 µ g/ mL 氟哌丁苯-D4 加 0.2M 磷酸盐缓冲液（pH 7.5）和 7,500 U / mL IMCSzyme®的预混液稀释 5 倍
9. 对非水解样本的检测，Seroquel®, Latuda® 和 Haldol®样本用 400 µL 0.1％甲酸内标液稀释五倍（0.2 µg/mL 喹硫平-D8，0.2 µg/mL 氟哌丁苯-D4 或 0.9 µg/mL 鲁拉西酮-D8）。

结果

表1为12个患者尿液中喹硫平的平均检测响应。结果说明喹硫平羧酸是浓度最高的代谢物，其次是N-脱盐基喹硫平和7-羟基喹硫平及喹硫平亚砜。

表 1. 人尿液中喹硫平检测分析

Analyte -> Patient	7-Hydroxy Desalkyl Quetiapine	7-Hydroxy Quetiapine	Quetiapine Caroboyxlic Acid	N-Desalkyl Quetiapine	O-Desalkyl Quetiapine	Quetiapine	Quetiapine Glucuronide	Quetiapine Sulfoxide
1	7.27	0.65	6.71	8.48	0.00	0.19	0.40	1.81
2	23.21	7.76	43.61	16.66	0.73	2.08	6.23	10.81
3	5.22	0.00	27.86	11.15	1.08	8.21	0.02	2.02
4	10.36	6.86	26.14	4.18	0.23	1.87	5.23	12.90
5	0.39	0.08	5.36	0.80	0.00	0.08	0.52	0.23
6	5.16	1.23	34.19	2.94	0.00	0.58	3.16	4.10
7	2.25	0.86	10.95	4.09	0.04	0.85	1.06	2.22
8	7.24	0.54	51.31	13.44	0.00	0.31	4.74	1.79
9	7.95	3.73	13.07	8.81	0.30	0.98	1.86	6.54
10	5.22	0.35	3.60	5.20	0.00	0.12	0.29	1.09
11	3.21	0.15	8.23	2.09	0.00	0.01	1.18	0.58
12	0.04	0.04	0.75	0.08	0.00	0.06	0.09	0.12
Average	6.46	1.86	19.32	6.49	0.20	1.28	2.07	3.68

*数值是相对于每个样本中都存在的内标氢可酮-D6 的平均分析物响应，只为说明相对浓度。患者样本经处方和现行有效的确认方法检测为喹硫平阳性。喹硫平羧酸是最丰富的代谢物，其次是 7-羟基喹硫平、N-脱盐基喹硫平和喹硫平亚砜。喹硫平羧酸和喹硫平亚砜的总鉴定分值高于 7-羟基喹硫平和 N-脱盐基喹硫平，对其鉴定具有较高的可信度。

表2为114个Seroquel®阳性样本水解和非水解的检测结果。结果表明水解对检测Seroquel®的重要性。水解后，喹硫平及7-羟基喹硫平检测分别提高95%及96%。喹硫平羧酸是浓最高的代谢物，说明了其对Seroquel®检测阳性率的重要性。最高的综合阳性率为48%及50%，与报道的精神分裂~60%违规率及48.1-69%躁郁症违规率相符合。

表 2. Seroquel®阳性样本的水解检测分析。

Statistics	Pre-Hydrolysis Results				Post-Hydrolysis Results			
	Quetiapine	7-Hydroxy Quetiapine	Quetiapine Carboxylic Acid	Quetiapine Sulfoxide	Quetiapine	7-Hydroxy Quetiapine	Quetiapine Carboxylic Acid	Quetiapine Sulfoxide
Average Concentration*	16	37	2105	84	284	84	1722	98
Standard Deviation	14	37	4129	84	403	124	2937	107
Maximum Concentration*	60	161	23950	289	1939	592	11404	466
Median Concentration*	10	20	374	53	109	40	347	56
Minimum Concentration*	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
% Positivity Rate	18%	31%	47%	35%	39%	37%	50%	34%
	31%		47%		41%		50%	
	48%				50%			
Average % Increase Post-Hydrolysis	N/A	N/A	N/A	N/A	95%	96%	-2%	-19%

这些来自114个随机Seroquel®患者的三个代谢物7-羟基喹硫平，喹硫平羧酸和喹硫平亚砜水解和非水解的结果。水解后喹硫平和7-羟基喹硫平浓度分别显著增加~95%和~96%。同时表明了喹硫平羧酸对患者的积极影响。整体达到的最大阳性率为48 & 50%，与报告的精神分裂症的违规率为60%和躁郁症违规率为48.1% - 69%一致。

*所有浓度均以ng/mL为单位

结果表明了12个Latuda®样本的检测及8个鲁拉西酮代谢物的结果。鲁拉西酮及羟基鲁拉西酮是监测鲁拉西酮最理想的分析物。代谢物M-21及M-22没有标准品，所以鲁拉西酮的监测通过检测羟基鲁拉西酮来实现。

20个长期注射低剂量Latuda®（每天20 mg）的患者样本被用来检测并建立鲁拉西酮监测方法。鲁拉西酮，羟基鲁拉西酮，S-甲基-鲁拉西酮（M21），S-甲基-羟基-鲁拉西酮（M22）的检测结果与高剂量注射Latuda®的结果一致。

即使前期研究报道氟哌丁苯不会发生偶联，然而水解后，相当浓度的氟哌丁苯被释放。更多结果请查阅“Enzyme Hydrolysis of Haloperidol Glucuronide; A Major Urine Metabolite of Haldol®”。

结论

有研究报道LC-QTOF的准确性高于GC/MS。由于目前Seroquel®的是通过检测N-desalkyl喹硫平和7-羟基喹硫平来实现的，本研究通过检测喹硫平羧酸和喹硫平亚砜提高了检测的准确性，阳性率显著提高。用GC/MS检测Seroquel®是不理想的，因为羧酸及亚砜代谢物不适合高温和萃取方法，进而N-desalkyl喹硫平和7-羟基喹硫平相对是理想的分析物。

有研究显示Latuda®浓度最高的代谢物为小片段，然而本研究显示鲁拉西酮本身的浓度足够检测多数样本，与羟基鲁拉西酮一同检测可提高鲁拉西酮的检测效率。M-21和M-22同样可提高检测效率，但其标准品不可获得。

此项研究为IMCS总结于技术研究报告“Uromics: Metabolomics in Urine for Seroquel®, Latuda®, and Haldol®”（由Erin C. Strickland - Amertiox, Ltd.发表于2016年MSACL会议）。