

《尿样中氟哌啶醇及其代谢产物的酶解及分析》摘要

概述

氟哌啶醇 (Haloperidol, Haldol®) 是一种常用于治疗精神分裂症和其他心理健康问题的药物。严格按医嘱用使用氟哌啶醇的患者很少, 据报道精神分裂症患者中按医嘱服药的仅有 19%、全部患者中按医嘱服药的约为 63%。目前对氟哌啶醇使用的检测方法只监测氟哌啶醇本身。前期的研究报道称氟哌啶醇在尿液中的含量低于 1%, 其代谢物的含量也很低; 而 Haldol® 在体内不会被葡萄糖醛酸化。由于 Haldol® 及其代谢物在样品中含量极低, 在检测时很可能会出现假阴性结果, 从而误导医生对患者处方进行不必要或不安全的更改。

氟哌啶醇药物使用主要有三种形式: 片剂、口服溶液及注射含有氟哌啶醇或其羧酸衍生物溶液, 最后一种主要用于长效治疗。

结果

研究结果表明氟哌啶醇存在明显的葡萄糖醛酸化。对任何给药方式, 水解后样品的阳性检出率明显提高。

表1 样品检测结果

给药方式	无水解反应			有水解反应		
	阴性	阳性	阳性百分比	阴性	阳性	阳性百分比
注射羧酸氟哌啶醇	17/56	36/56	64%	0/20	20/20	100%
注射氟哌啶醇溶液	59/178	119/178	66%	Mar-35	32/35	94%
口服氟哌啶醇片剂	284/646	362/646	56%	26/181	155/181	85%
口服氟哌啶醇溶液	N/A	N/A	N/A	73/106	33/106	31%

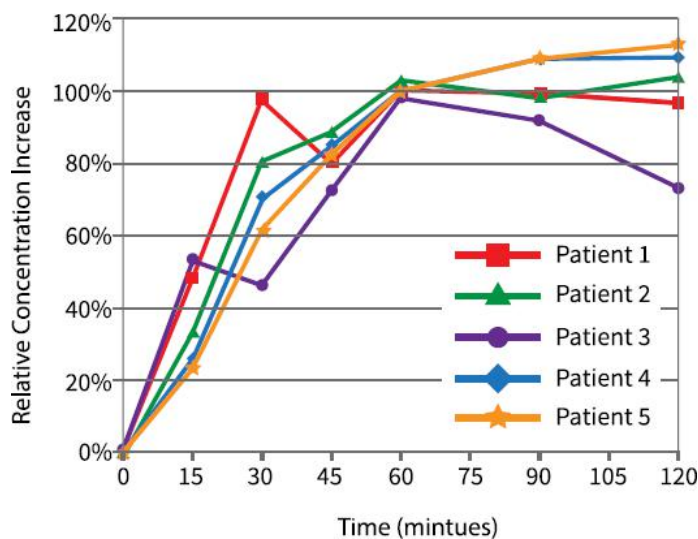


图 1. 水解时间分析: 实验使用五个患者样本。在 60°C 孵育 60 分钟时, 氟哌啶醇的葡萄糖醛酸化产物水解率达到 100%。

This information was summarized by IMCS from the technical poster "Enzyme Hydrolysis of Haloperidol Glucuronide; A Major Urine Metabolite of Haldol®" presented by Erin C. Strickland, Amertiox, Ltd. at MSACL 2016

材料和方法

选择使用 Haldol® 的处方药患者或先前经检测确定为氟哌啶醇阳性患者的尿样, 用 Agilent LC/QTOF 对样品进行筛选, 确保样品中存在氟哌啶醇及其代谢物。用经修饰的 β-葡萄糖醛酸酶 —— IMCSzyme® 对部分样品进行水解以验证氟哌啶醇及其代谢物存在葡萄糖醛酸化, 水解条件为 60°C 孵育 60 分钟。其它患者样品分别在水解和不水解两种条件情况下进行测试。水解组的样品在水解前先使用 400 μL 的稀释液稀释 5 倍。稀释液含有: 内标 (0.2 μg/mL 氟哌啶醇-D4)、0.2 M 磷酸盐缓冲液 (pH 7.5) 及 IMCSzyme® (约 7500 U/mL)。分析仪器为 Waters Acquity UPLC® Xevo TQ-MS, aters Acquity UPLC® CSH Phenyl-Hexyl 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 柱。流动相 A 为 2 mM 醋酸铵+0.1%甲酸水溶液, 2.8 分钟内从 98% 过渡到 90%; 流动相 B 为 100% 甲醇; 流速为 0.8 mL/min。TQ-MS 为正 ESI 模式下的 MRM, 源温度为 150 °C, 脱溶剂气温度为 600 °C, 脱溶剂气流量为 1200 L/hr, 气帘气流量为 100 L/hr。

结论

前期的研究认为氟哌啶醇代谢后并不产生复合物, 但通过本研究已证实, 氟哌啶醇在体内会发生葡萄糖醛酸化, 在用 LC/QTOF 分析之前对患者的样品进行水解可显著提高真阳性率。对使用 Haldol® 的处方药患者的样品进行水解将更准确地监测药物的使用情况, 并最大程度地避免假阴性的产生。

