

# 帕罗西汀血药浓度监测样品前处理优化

李熙梁<sup>1\*</sup>, 贺永梅<sup>1#</sup>, 王峰<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大理州第二人民医院检验科, 云南 大理

<sup>2</sup>湖南德米特仪器有限公司, 湖南 长沙

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月10日

## 摘要

目的: 探讨并优化帕罗西汀血药浓度监测中的样品前处理方法, 旨在通过引入瓶内处理技术和自动化样品前处理系统, 实现快速、高效的前处理流程, 提高监测效率与准确性。方法: 综述了两种关键的优化策略: 一是采用特制瓶内置过滤膜的瓶内处理技术, 直接在单一瓶内完成样品分离与杂质去除; 二是引入自动化样品前处理系统, 如固相萃取自动化平台和在线样品处理系统, 通过预设程序自动化完成样品提取、净化、浓缩等步骤。结果: 这些优化方法显著缩短了样品前处理时间, 平均处理时间从数小时缩短至数分钟至半小时内, 提高了监测效率。同时, 确保了分析结果的准确性和一致性, 减少了人为操作带来的误差。此外, 自动化系统的应用降低了人力成本, 满足了高通量监测的需求。结论: 通过引入瓶内处理技术和自动化样品前处理系统, 帕罗西汀血药浓度监测的样品前处理过程实现了快速与高效。这些优化策略不仅提升了监测效率, 还保证了分析结果的准确性, 为临床用药指导和个体化治疗提供了有力支持。

## 关键词

帕罗西汀, 血药浓度监测, 样品前处理, 瓶内处理技术, 自动化前处理系统

# Optimization of Sample Pre-Treatment for the Monitoring of Paroxetine Blood Drug Concentration

Xiliang Li<sup>1\*</sup>, Yongmei He<sup>1#</sup>, Feng Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Inspection Department, Dali Prefecture Second People's Hospital, Dali Yunnan

<sup>2</sup>Hunan Demeter Instrument Co., Ltd., Changsha Hunan

Received: Feb. 11<sup>th</sup>, 2025; accepted: Mar. 4<sup>th</sup>, 2025; published: Mar. 10<sup>th</sup>, 2025

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To explore and optimize the sample pre-treatment method in Paroxetine blood drug concentration monitoring. It aims to achieve a fast and efficient pre-processing process by introducing in-bottle treatment technology and automation sample processing systems to improve monitoring efficiency and accuracy. **Methods:** Two key optimization strategies are summarized: First, the in-bottle processing technology of the special bottle built-in filter film is used to complete the sample separation and impurity removal directly in a single bottle; And second, the automated sample pre-treatment systems are introduced, such as an automated platform for solid-phase extraction and an online sample processing system, to automatically complete the sample extraction, purification, concentration and other steps through the pre-set program. **Result:** These optimization methods significantly shortened the sample pre-treatment time, and the average processing time was shortened from a few hours to a few minutes to half an hour, which improved the monitoring efficiency. At the same time, the accuracy and consistency of the analysis results are ensured, and the errors brought by artificial operations are reduced. In addition, the application of automation systems reduces human costs and meets the demand for high-throughput monitoring. **Conclusion:** By introducing the pre-processing system of in-bottle treatment technology and automated samples, the sample pre-treatment process of Paroxetine blood drug concentration monitoring has achieved rapid and efficient. These optimization strategies not only improve the monitoring efficiency, but also ensure the accuracy of the analysis results, and provide strong support for clinical medication guidance and individualized therapy.

## Keywords

Paroxetine, Blood Drug Concentration Monitoring, Sample Pre-Treatment, In-Bottle Processing Technology, Automated Pre-Treatment System

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

帕罗西汀作为一种选择性 5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂, 具有起效快、疗效确切、不良反应较低等优点, 广泛应用于各种类型的抑郁症治疗[1]-[3]。然而, 帕罗西汀的疗效和不良反应存在较大的个体差异性, 这与患者的血药浓度密切相关。因此, 对帕罗西汀进行血药浓度监测, 有助于实现个体化给药, 提高治疗效果, 减少不良反应[4]。样品前处理作为血药浓度检测的重要环节, 其快速性和高效性对于确保监测结果的准确性和及时性具有重要意义[5] [6]。

## 2. 帕罗西汀血药浓度监测的重要性

帕罗西汀的血药浓度监测在临床实践中具有重要意义。首先, 通过监测血药浓度, 医生可以了解患者体内药物的代谢情况, 从而调整给药剂量, 确保药物在体内的有效浓度, 提高治疗效果。其次, 帕罗西汀的血药浓度监测有助于及时发现药物中毒或药物浓度不足的情况, 避免不良反应的发生。此外, 对于特殊人群, 如老年人、肝肾功能不全患者等, 血药浓度监测更是确保用药安全的重要手段[7]-[10]。

## 3. 传统样品前处理方法的局限性

传统的帕罗西汀血药浓度监测样品前处理方法主要包括蛋白沉淀、液液萃取、固相微萃取(SPME)、

液相微萃取(LPME)、分子印迹技术等。这些方法虽然在一定程度上能够满足检测需求,但存在操作繁琐、耗时长、重现性差、成本较高等局限性。蛋白沉淀法虽然操作简便,但沉淀不完全,净化效果较差,可能残留干扰物,易干扰后续检测,对某些药物可能不适用。液液萃取法则需要消耗大量有机溶剂,对环境造成污染,且操作过程复杂,易引入误差,并且回收率不稳定[6]。固相微萃取、液相微萃取、分子印迹技术、超滤技术虽然是近年发展起来的新兴前处理技术,能够节省提取溶剂、提高分析准确度,重复性也比较高,但是这些技术操作成本比较高,有些方法专属性和选择性比较强,有的方法操作起来还是比较繁琐的,比如固相萃取、超滤技术容易堵塞固相萃取柱和超滤膜,造成前处理的失败。因此,开发快速、简便、高效、环保、低成本的样品前处理方法,对于提高帕罗西汀血药浓度监测的准确性和效率具有重要意义。

## 4. 快速、高效的样品前处理方法

### 4.1. 瓶内处理技术提高监测效率

瓶内处理技术是一种将样品处理步骤集成在单一容器内完成的技术,该处理设备为湖南德米特仪器有限公司生产(型号 ASP 200)。该设备通过优化试剂配比、改进操作流程,实现了样品处理的快速、高效。在帕罗西汀血药浓度监测中,瓶内处理技术主要应用于样品的蛋白沉淀和萃取步骤[11]。具体操作步骤见 5.1 及图 1 操作示意图。

#### 4.1.1. 蛋白沉淀

传统的蛋白沉淀法通常采用甲醇、乙腈等有机溶剂沉淀蛋白。然而,这些方法沉淀不完全,且易引入干扰物质。为了提高沉淀效率,我们对沉淀剂进行了优化。通过调整沉淀剂的加入顺序和配比,可以进一步优化沉淀效果。

#### 4.1.2. 萃取步骤的简化

液液萃取是样品前处理中常用的萃取方法[12][13]。然而,该方法操作复杂,耗时较长。为了简化萃取步骤,我们开发了微萃取技术,如固相微萃取、液相微萃取等。这些技术具有操作简便、萃取效率高、有机溶剂消耗少等优点。在帕罗西汀血药浓度监测中,采用微萃取技术可以显著简化萃取步骤,提高监测效率。

#### 4.1.3. 瓶内处理技术的优势

瓶内处理技术的集成是将蛋白沉淀和萃取步骤集成在单一容器内完成,是瓶内处理技术的核心。通过优化试剂配比和操作流程,可以实现样品处理的快速、高效。它采用含有沉淀剂和萃取剂的混合溶液,在单一容器内完成样品的蛋白沉淀和萃取步骤。这种方法不仅简化了操作流程,还减少了试剂消耗和环境污染。瓶内处理技术支持现场采血,并能通过单一设备迅速完成样品前处理,这一优势特别契合边远山区下乡筛查时的血药浓度监测需求。由于边远山区采集的血液样本难以迅速送达实验室,为了确保血药浓度监测结果的精准性,采用瓶内处理技术对血样进行预处理成为了一项可行的解决方案。此外,在社区服务中,面对人员和仪器资源紧张的情况,瓶内处理技术同样是一个优秀的样品前处理选择。瓶内处理技术的问世,也预示着它更能适应未来多样化的血药浓度监测需求。

### 4.2. 引进样品前处理系统解放人力,提高监测效率

随着自动化技术的发展,样品前处理系统逐渐应用于药物监测领域。这些系统通过自动化操作,实现了样品处理的快速、高效和标准化。在帕罗西汀血药浓度监测中,引进样品前处理系统可以显著解放人力,提高监测效率。

### 4.2.1. 自动化样品处理系统

自动化样品处理系统为湖南德米特仪器有限公司生产(型号 MS Coupler 105),由进样器、处理器、检测器等部分组成。进样器负责将样品引入系统;处理器则负责完成样品的处理步骤,如蛋白沉淀、萃取等;检测器则用于检测处理后的样品。这些部分通过自动化控制软件实现协同工作,完成样品的快速、高效处理。具体操作步骤为:1)把已离心处理好的血样放到全自动样品处理系统的管架上(保证血浆的量能满足本实验)。2)登陆全自动样品处理系统→设备自检→提交实验→采血管编号→项目名称→实验项目→起始编号→下一步→判断是否过滤到小瓶还是96孔板→提交→实验运行。

### 4.2.2. 自动化样品处理系统的优势

自动化样品处理系统具有多种优势。首先,该系统实现了样品处理的自动化和标准化,减少了人为操作带来的误差。其次,该系统处理速度快,可以在短时间内处理大量样品,提高了监测效率。此外,该系统还具有高度的灵活性和可扩展性,可以根据实际需求进行定制和优化。

### 4.2.3. 自动化样品处理系统的应用

在帕罗西汀血药浓度监测中,自动化样品处理系统可以显著解放人力,提高监测效率。通过自动化操作,该系统可以快速完成样品的蛋白沉淀、萃取等处理步骤,为后续检测提供高质量的样品。此外,该系统还可以实现样品的批量处理,进一步提高了监测效率。

## 5. 改良老方法的实践案例

以下是一些改良老方法实现帕罗西汀血药浓度监测样品前处理快速、高效的实践案例。

### 5.1. 案例一：采用瓶内处理技术优化样品前处理步骤

我们采用瓶内处理技术对帕罗西汀血药浓度监测的样品前处理步骤进行了优化。瓶内技术前处理方法是取 500  $\mu\text{L}$  蛋白沉淀剂于样品杯中,加入 100  $\mu\text{L}$  患者样本,摇晃均匀,将一体化适配器缓慢放入样品杯中均匀施压至与样品杯吻合,示意图见图 1;传统前处理方法是取 1000  $\mu\text{L}$  蛋白沉淀剂于 EP 管中,加入 400  $\mu\text{L}$  患者样本,旋涡混合 1 min 后高速离心 10 min,取 1000  $\mu\text{L}$  上清液于进样瓶中。通过优化试剂配比和操作流程,我们成功实现了样品处理的快速、高效。实验结果表明,该方法处理后的样品质量高,检测结果准确可靠。



Figure 1. Schematic diagram of in-bottle pre-treatment operation

图 1. 瓶内前处理操作示意图

### 5.2. 案例二：引进自动化样品处理系统提高监测效率

我院实验室引进了自动化样品处理系统,用于帕罗西汀血药浓度监测的样品前处理。该系统通过自动化操作,实现了样品处理的快速、高效和标准化。实验人员只需将样品放入进样器,通过预设程序,

系统即可自动完成样品的处理步骤。实验结果表明,该系统处理速度快,可以在短时间内处理大量样品,显著提高了监测效率。

### 5.3. 效果评估

通过上述案例研究可以看出,快速、高效的样品前处理方法在实际应用中具有显著的优点和效果。这些方法不仅提高了监测效率和分析准确性,还减少了溶剂消耗和废物产生,符合绿色化学的理念。同时,这些方法的引入也为临床用药的个体化和精准化提供了有力支持。然而,在实际应用中仍需注意一些问题,如样品特性的差异、分析需求的多样性以及仪器设备的稳定性和可靠性等。因此,在选择和应用这些方法时需要根据具体情况进行综合考虑和优化调整。

## 6. 讨论

### 6.1. 样品前处理对监测结果的影响

样品前处理作为血药浓度检测的关键步骤,对监测结果具有重要影响。通过优化样品前处理步骤,可以提高样品的处理效率和质量,从而确保监测结果的准确性和可靠性。反之,如果样品前处理不当,可能会导致检测结果出现偏差或误差增大,影响临床用药决策。血药浓度分析的关键在于从复杂的生物样本中快速、准确地提取和分离出目标分析物[14]-[18]。然而,生物样本(如血浆、血清)中不仅含有待测药物,还含有多种内源性成分,如盐类、糖类、脂质和蛋白质等,这些成分会严重干扰待测药物的测定[19][20]。因此,样品前处理的主要目标是去除这些干扰物质,以减轻甚至消除基质效应,提高检测响应和方法灵敏度。传统的样品前处理方法,如蛋白沉淀法(PPT)、液液萃取法(LLE)和固相萃取法(SPE),虽然在一定程度上能够实现目标分析物的提取和净化,但往往操作步骤繁琐,不仅增加了测量结果误差,还可能增加分析工作者与临床样本的接触时间。

样品前处理对监测结果的影响主要体现在以下方法方面:

- ① 准确性:合适的样品前处理方法能够去除干扰物质,提高待测药物的检测准确性。反之,如果前处理不当,可能导致检测结果偏高或偏低,误导临床医生的诊断和治疗。
- ② 灵敏度:良好的样品前处理可以富集待测药物,提高检测的灵敏度。这对于低浓度药物的监测尤为重要。
- ③ 重复性:稳定的样品前处理过程可以确保检测结果的重复性,有助于临床医生对病情进行持续监测和评估。

### 6.2. 样品前处理方法的应用前景、优缺点及未来研究方向

随着医疗技术的持续进步,快速、高效的样品前处理方法在药物监测领域展现出了广阔的应用前景。这些方法不仅能够显著提升监测效率,还能有效减少试剂消耗和环境污染,与绿色化学的发展趋势高度契合。

#### 6.2.1. 优点分析

① 高效性:快速样品前处理方法能够缩短处理时间,提高整体监测流程的效率。② 环保性:通过优化试剂使用和废弃物处理,这些方法有助于降低对环境的负面影响。③ 成本节约:减少试剂消耗意味着更低的成本,对医疗机构和患者都具有经济意义。

#### 6.2.2. 缺点与挑战

- ① 灵敏度与准确性:尽管已有显著进展,但进一步提高样品处理的灵敏度和准确性仍是当前面临的

一大挑战。② 自动化与智能化水平：虽然自动化技术正在逐步融入样品前处理流程，但实现全面自动化和智能化仍需时间。③ 样品特性差异：不同药物的代谢产物和血药浓度特性各异，这对样品前处理方法的通用性和适应性提出了更高要求。④ 仪器设备限制：高端仪器设备的成本和维护要求限制了其在一些地区和机构的普及。

### 6.2.3. 未来发展方向及展望

① 开发更高效、环保的方法：未来研究应聚焦于开发更加高效、环保的样品前处理方法，以满足临床用药监测的更高需求。这可能包括探索新的化学或物理手段，以及优化现有方法的参数和步骤。② 提高自动化与智能化水平：随着人工智能和机器学习技术的不断发展，将这些技术融入样品前处理流程中将有助于提高效率和准确性。例如，通过智能算法优化试剂使用、预测处理结果等。③ 增强方法的通用性和适应性：针对不同药物的代谢特性和血药浓度变化，开发具有更强通用性和适应性的样品前处理方法将是未来的一个重要方向。这可能涉及多步骤方法的整合、新型萃取技术的引入等。④ 降低成本与推动普及：通过技术创新和成本控制策略，降低高端仪器设备的成本和维护要求，推动其在更多地区和机构的普及应用。同时，探索基于低成本材料和技术的样品前处理方法也将是一个有意义的探索方向。

## 7. 结论

帕罗西汀作为临床常用的抗抑郁药物，其血药浓度监测对于确保疗效和减少不良反应具有重要意义。样品前处理作为血药浓度检测的关键步骤，其快速性和高效性对于确保监测结果的准确性和及时性具有重要作用。本文综述了帕罗西汀血药浓度监测样品前处理的最新进展，重点介绍了快速、高效的样品前处理方法，包括瓶内处理技术提高监测效率，以及引进样品前处理系统解放人力、提高监测效率等。通过改良老方法，实现了样品前处理的自动化和标准化，为临床合理用药提供了有力支持。本文对帕罗西汀血药浓度监测样品前处理方法的优化研究，建立了更为高效、准确的前处理流程。相较于传统方法，优化后的前处理步骤不仅显著提高了帕罗西汀的提取效率和回收率，还有效降低了血浆中内源性成分的干扰，从而极大地提升了血药浓度监测的准确性。这一优化策略不仅简化了操作流程，减少了分析时间，还增强了方法的稳定性和重现性，为临床帕罗西汀治疗方案的制定和调整提供了更为可靠的数据支持。未来，随着自动化技术和智能化技术的不断发展，快速、高效的样品前处理方法将更加普及和完善，为药物监测领域的发展注入新的活力。

## 参考文献

- [1] 杨檬, 孙莉. 持续性姿势-知觉性头晕中西医研究进展[J]. 中国医药指南, 2025, 23(1): 75-78.
- [2] 《国际精神病学杂志》2024 年索引[J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(6): 2019-2024.
- [3] 于天培, 崔豪飞. 帕罗西汀联合小剂量喹硫平治疗躯体症状障碍的疗效[J]. 中国药物与临床, 2024, 24(24): 1590-1594.
- [4] 朱金芳, 陈兆霓, 刘滔滔, 等. 新型抗抑郁药血药浓度与临床疗效相关性的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(3): 317-321.
- [5] 金永增, 孙亮, 李长坤, 等. 直接蛋白沉淀结合串联质谱法用于血浆中 5-氟尿嘧啶治疗药物监测应用[J]. 环境化学, 2024, 43(2): 685-688.
- [6] 赵梦强. 治疗药物监测中血药浓度样品前处理关键问题研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [7] 果伟, 张玲, 王刚. 《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022 年版)》解读与展望[J]. 临床药物治疗杂志, 2024, 22(11): 13-18.
- [8] 李晓琳. 基于群体药代动力学和治疗药物监测的帕罗西汀个体化用药研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [9] C. Hiemke, N. Bergemann, H.W. Clement, 等. 神经精神药理学治疗药物监测共识指南: 2017 版[J]. 实用药物与临

床, 2022, 25(1): 1-20.

- [10] 臧彦楠, 牛梦溪, 杨琪, 等. 帕罗西汀血药浓度过高致视物模糊、复视 1 例[J]. 中国药师, 2020, 23(5): 921-922.
- [11] 夏爽, 李小新, 郭晓, 等. 瓶内处理技术结合快速 LC-MS 提高利培酮血药浓度测定效率[J]. 中南药学, 2024, 22(5): 1270-1275.
- [12] 谢以清, 吕悦广, 孟宪双, 等. 超分子溶剂萃取/超高效液相色谱-串联质谱法测定血浆中他克莫司含量[J]. 分析测试学报, 2023, 42(5): 559-567.
- [13] 谢以清. 免疫抑制剂类药物临床质谱检测方法研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [14] 赵婷, 张惠兰, 李红健, 等. 液相色谱-质谱联用法测定双相情感障碍患者血浆中富马酸喹硫平的药物浓度[J]. 药学与临床研究, 2024, 32(4): 329-332.
- [15] 曹银, 周旋, 戴彪, 等. UPLC-MS/MS 法测定人血清中曲唑酮浓度及其临床个体化用药[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(9): 991-997.
- [16] 安迪, 阎彦, 王娜, 等. 用 LC-MS/MS 法测定血清中左乙拉西坦的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(4): 603-606.
- [17] 张晓颖, 叶珍洁, 吴灵洁, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法同时测定 5 种抗逆转录病毒药物血药浓度[J]. 医药导报, 2024, 43(2): 207-214.
- [18] 林晓东, 王哲, 董瑶瑶, 等. 用 UPLC-MS/MS 法测定人血浆中他莫昔芬与活性代谢物吲哚昔芬的浓度及应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(1): 112-116.
- [19] 王靖臣. 基于液质联用技术的血浆中胆固醇酯及鞘脂的分析方法的建立及应用[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [20] 陈桂英. 基于液质联用技术的分析方法在药物代谢及脂质组学中的应用[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2017.