

## · 论 著 ·

## HPLC-MS/MS 法检测尿液中依托咪酯及依托咪酯酸

何天夫, 朱焕慧, 田源源, 金银霜, 林贤文, 王松才

广州市刑事科学技术研究所, 广东 广州 510442

**摘要:** 目的 建立一种尿液样品中依托咪酯和依托咪酯酸的高效液相色谱-串联质谱(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)检测方法。方法 待测尿液样品中加入乙腈沉淀蛋白,离心后取上清液过膜,使用 C<sub>18</sub> 色谱柱进行分离,流动相为 0.1% 甲酸水溶液和乙腈,以 0.4 mL/min 的流速梯度洗脱。采用电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)正离子模式扫描,多反应监测模式检测。通过选择性、线性、检出限等技术参数验证后,应用于 1 例依托咪酯中毒死亡案例。结果 尿液样品中依托咪酯和依托咪酯酸的检出限分别为 0.2 和 0.5 ng/mL,定量限分别为 0.5 和 1.0 ng/mL,线性范围内线性关系良好( $r>0.9950$ )。在低、中、高 3 个质量浓度水平(依托咪酯:0.5、5、50 ng/mL;依托咪酯酸:1、10、100 ng/mL),基质效应在 5.42%~18.47% 范围内,提取回收率大于 84.25%,稳定性大于 88.23%,准确度、精密度和稀释可靠性均满足实验要求。采用本方法从吸食过量依托咪酯死者的尿液中成功检出依托咪酯和依托咪酯酸,质量浓度分别为 8.82 和 27.88  $\mu\text{g/mL}$ 。结论 该方法前处理简单、灵敏度高、线性范围宽,适用于法庭科学领域尿液样品中依托咪酯和依托咪酯酸的检测。

**关键词:** 法医学;毒物分析;依托咪酯;依托咪酯酸;高效液相色谱-串联质谱法;尿液

文章编号: 1004-5619(2024)05-0454-07

中图分类号: R89;DF795.1;D919.1

doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2023.330702

文献标志码: A



## Detection of Etomidate and Etomidate Acid in Urine Using HPLC-MS/MS Method

HE Tian-fu, ZHU Huan-hui, TIAN Yuan-yuan, JIN Yin-shuang, LIN Xian-wen, WANG Song-cai

Guangzhou Forensic Science Institute, Guangzhou 510442, China

**Abstract:** **Objective** To establish a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method for the detection of etomidate and etomidate acid in urine samples. **Methods** Protein in the urine samples was precipitated by adding acetonitrile, and the supernatant was obtained after centrifugation and filtered. The supernatant was separated on a C<sub>18</sub> column with a mobile phase consisting of 0.1% formic acid solution and acetonitrile at a flow rate of 0.4 mL/min. The detection was performed in positive electrospray ionization (ESI) and multiple reaction monitoring (MRM) modes. The method was validated for selectivity, linearity and limit of detection (LOD), and applied to a case of etomidate poisoning death. **Results** The LOD of etomidate and etomidate acid were 0.2 and 0.5 ng/mL, respectively, and the limit of quantitation (LOQ) were 0.5 and 1.0 ng/mL, respectively. Good linear relationship was observed within the linear range ( $r>0.9950$ ). At three concentration levels (0.5, 5, 50 ng/mL for etomidate and 1, 10, 100 ng/mL for etomidate acid), the matrix effect was within the range of 5.42% to 18.47%, the extraction recovery rate was greater than 84.25% and the stability was greater than 88.23%. The accuracy, precision and dilution reliability all met the experimental requirements. Etomidate and etomidate acid were successfully detected with the concentrations of 8.82 and 27.88  $\mu\text{g/mL}$  in the urine of a deceased individual who had consumed excessive etomidate.

**基金项目:** 广州市民生科技攻关专题资助项目(2019030009)**作者简介:** 何天夫(1993—),男,硕士,工程师,主要从事毒物毒理学研究;E-mail: 2406603895@qq.com**通信作者:** 王松才,男,硕士,高级工程师,主要从事毒物毒理学研究;E-mail: songcaiwang@126.com**引用格式:** 何天夫,朱焕慧,田源源,等. HPLC-MS/MS法检测尿液中依托咪酯及依托咪酯酸[J]. 法医学杂志, 2024, 40(5): 454-460.**To cite:** HE T F, ZHU H H, TIAN Y Y, et al. Detection of etomidate and etomidate acid in urine using HPLC-MS/MS method[J]. *Fayixue Zazhi*, 2024, 40(5): 454-460.

**Conclusion** The method has simple pretreatment, high sensitivity and wide linear range, which can be applied to the detection of etomidate and etomidate acid in urine samples in forensic science.

**Keywords:** forensic medicine; toxicological analysis; etomidate; etomidate acid; high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS); urine

依托咪酯[R-(+)-1-(1-苯乙基)-1-氢-咪唑-5-甲酸乙酯, etomidate; 分子结构见图1]是一种非巴比妥类全身麻醉剂,通过作用于 $\gamma$ -氨基丁酸A型( $\gamma$ -aminobutyric acid-A, GABA-A)受体抑制中枢神经系统的反应,从而达到镇静催眠麻醉效果,并具有起效快、活性高、稳定性强等特点,被广泛用于危重疾病的麻醉诱导<sup>[1-3]</sup>。随着公安机关打击力度的不断加大,管制的精神药品及麻醉药品越来越难获得。当前,依托咪酯常被不法分子添加于电子烟油中进行非法使用,特别是作为丙泊酚、合成大麻素、曲马多等药品的替代品,致使近年来国内外非法滥用依托咪酯的案件频频发生<sup>[4-5]</sup>。

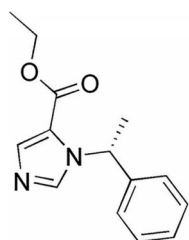


图1 依托咪酯的分子结构图

Fig. 1 Molecular structure diagram of etomidate

依托咪酯作为一种酯类化合物,进入人体后主要在肝内降解,其主要代谢产物为依托咪酯酸(分子结构见图2),进一步水解生成乙醇和羧酸,并最终随尿液或胆汁排出<sup>[6-7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>发现,静脉注射依托咪酯后1 d内,近75%的依托咪酯从尿液中排出,其中极少部分是以原形形式。此外,针对依托咪酯的检测,有研究<sup>[9-10]</sup>使用高效液相色谱法对血液中的依托咪酯进行检测,但该方法前处理操作繁琐,且灵敏度较低;有研究<sup>[11]</sup>使用高效液相色谱-串联质谱法(high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry, HPLC–MS/MS)对尿液中的依托咪酯进行分析检测,尽管灵敏度较既往研究大幅提高,但该方法不仅对检材的利用率低,而且尿液样品仅通过超高速离心处理,对仪器性能要求较高。目前有关依托咪酯的检测多为原体检测,对代谢物涉及较少,如需推断给药时间,则要参考代谢物的实际情况<sup>[12-13]</sup>。因此,以依托咪酯和依托咪酯酸为目标物,能够有效满足对人体内依托咪酯的定性定量测定要求,同时,尿液样品相对于血液、组织等检材而言更容易获取且前处理更为简单<sup>[14]</sup>。

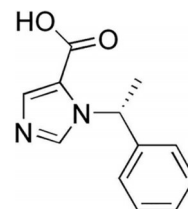


图2 依托咪酯酸的分子结构图

Fig. 2 Molecular structure diagram of etomidate acid

本研究旨在建立一种尿液样品中依托咪酯和依托咪酯酸的HPLC–MS/MS检测方法,并应用于实际案例,为依托咪酯药物滥用类案件的鉴定提供可靠的检测手段和实验数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器与试剂

Triple Quad™ 5500+三重四极杆液质联用系统—QTRAP™ Ready(美国AB Sciex公司), Multi Reax混合匀器(德国Heidolph公司), BRANSON 1210超声波清洗机(美国Emerson公司), 3-18K型高速冷冻离心机(德国Sigma公司)。

甲醇、乙腈(均为HPLC级,美国Thermo Fisher Scientific公司), 实验用超纯水由Milli-Q® IQ 7003智能环保超纯水系统(德国Merck KGaA公司)制备, 依托咪酯和依托咪酯酸标准品溶液质量浓度均为1.0 mg/mL(广州谱登生物科技有限公司)。

### 1.2 标准储备液的配制

精确量取适量依托咪酯和依托咪酯酸标准品溶液,用甲醇稀释至0.1 mg/mL,密封,置于-20℃保存。实验中根据检测需求用甲醇对标准品溶液进行稀释,配制成系列浓度标准工作溶液。

### 1.3 样品前处理

取0.2 mL尿液于离心管中,加入0.8 mL乙腈,涡旋振荡5 min,超声处理5 min,以离心半径99 mm, 10 000 r/min高速离心10 min,取上清液过0.22  $\mu$ m滤膜,待分析。若实际尿液样品中目标物浓度过高,可用相同的空白基质稀释样品后进行检测。

### 1.4 仪器条件

色谱条件:使用ZORBAX SB-C<sub>18</sub>色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8  $\mu$ m;美国Agilent公司),柱温40℃,进样量2  $\mu$ L,流速0.4 mL/min;流动相A为0.1%甲酸水溶液,流动相B为乙腈,梯度洗脱程序见表1。

表 1 梯度洗脱程序  
Tab. 1 Gradient elution procedure (%)

| 时间/min | 流动相 A | 流动相 B |
|--------|-------|-------|
| 0.01   | 95    | 5     |
| 1      | 95    | 5     |
| 8      | 5     | 95    |
| 9      | 5     | 95    |
| 9.01   | 95    | 5     |

质谱条件:采用电喷雾电离(electrospray ionization,ESI)正离子模式扫描,多反应监测(multiple reaction monitoring,MRM)模式检测;电喷雾电压 5 500 V;离子源温度 500 ℃;气帘气(CUR) 40 psi,喷雾气(GS1) 55 psi,辅助加热气(GS2) 55 psi,均为高纯氮气。

1.5 方法学验证

本研究对所建方法的选择性、线性、检出限(limit of detection, LOD)、定量限(limit of quantitation, LOQ)、精密度、准确度、回收率、基质效应、稳定性、稀释可靠性进行验证<sup>[15-16]</sup>,并应用于实际案例。

选择性:取 10 份不同来源的空白尿液样品,观察尿液中添加 5 ng/mL 依托咪酯和 10 ng/mL 依托咪酯酸的出峰情况,以确认目标物的保留时间是否存在干扰。

线性、LOD 和 LOQ:添加依托咪酯和依托咪酯酸标准工作溶液至空白尿液中,制成系列质量浓度添加样品,最终质量浓度分别达到 0.5、1、2、5、10、20、50 ng/mL(依托咪酯)和 1、2、5、10、20、50、100 ng/mL(依托咪酯酸)。按照 1.3 节方法处理后,在 1.4 节条件下,分别以添加的依托咪酯和依托咪酯酸质量浓度为横坐标( $x$ )、峰面积为纵坐标( $y$ )绘制标准曲线,建立线性回归方程[选用权重系数( $w$ )补偿异方差性, $w=1/x^2$ ]。每个浓度点的添加样品独立重复 5 次,空白样品在最高浓度点后进样以评价残留效应。以信噪比( $S/N$ ) $\geq 3$ 时的样品最低质量浓度为 LOD,以  $S/N \geq 10$  时的样品质量浓度为 LOQ。

基质效应及提取回收率的计算公式如下:

基质效应(%)=( $A/C-1$ ) $\times 100\%$ , (1)

提取回收率(%)= $B/A \times 100\%$ 。 (2)

式中, $A$ 为空白尿液按照 1.3 节方法处理后添加低(0.5 ng/mL)、中(5 ng/mL)、高(50 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯溶液或低(1 ng/mL)、中(10 ng/mL)、高(100 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯酸溶液所测得的峰面积; $B$ 为空白尿液先添加该 3 个质量浓度的依托咪酯或依托咪酯酸溶液,再按照 1.3 节方法处理后测得的峰面积; $C$ 为相应质量浓度的依托咪酯或依

托咪酯酸标准品溶液所测得的峰面积。每个质量浓度点使用 6 个不同来源的空白尿液样品并重复进样 6 次。若基质效应超出 $\pm 25\%$ ,则应增加不同来源的空白样品考察基质效应是否对 LOD、LOQ、准确度及精密度产生影响<sup>[15-16]</sup>。

精密度为样品测定值的标准偏差与平均值的比值,准确度为测定的平均值与参考值的百分比。选取低(0.5 ng/mL)、中(5 ng/mL)、高(50 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯溶液和低(1 ng/mL)、中(10 ng/mL)、高(100 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯酸溶液制备质控样品,每天选取各质量浓度的样品配制 6 个质控样品分别进行测定,并连续平行操作 3 d。日内准确度和日间准确度分别由 1 d 内测定的平均值和 3 d 内测定的平均值与相应参考值的百分比计算得出。日内精密度和日间精密度分别是 1 d 内和 3 d 内实验测定值的标准偏差与相应平均值的比值。准确度及精密度的检测结果应分别控制在 85%~115% 和 $\pm 15\%$ 之内,LOQ 水平时则在 80%~120% 和 $\pm 20\%$ 之内<sup>[15-16]</sup>。

稳定性主要考察冻融稳定性和长期稳定性。其中冻融稳定性考察低(0.5 ng/mL)、中(5 ng/mL)、高(50 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯溶液( $n=9$ )和低(1 ng/mL)、中(10 ng/mL)、高(100 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯酸溶液( $n=9$ ),在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下冷冻 24 h,然后室温放置 24 h 融化,重复 3 个冻融循环后进行测定;长期稳定性考察低(0.5 ng/mL)、中(5 ng/mL)、高(50 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯溶液( $n=3$ )和低(1 ng/mL)、中(10 ng/mL)、高(100 ng/mL) 3 个质量浓度的依托咪酯酸溶液( $n=3$ ),在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下保存 7 d、14 d 及 28 d 后进行测定。

配制空白尿液添加样品(依托咪酯 50  $\mu\text{g/mL}$  和依托咪酯酸 100  $\mu\text{g/mL}$ )考察稀释可靠性。用空白尿液基质稀释该样品 1 000 倍,按照方法学验证中准确度和精密度的分析方法分析 3 个批次。

2 结果与讨论

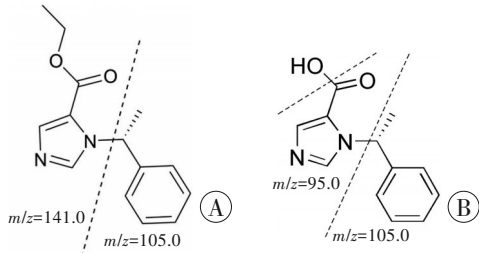
2.1 质谱条件优化

根据目标物的组分特征,在正离子模式下,1  $\mu\text{g/mL}$  的标准溶液以 10  $\mu\text{L/min}$  的速度进行质谱信息采集。通过一级质谱模式得到其分子离子,优化去簇电压和碰撞能量,提高依托咪酯和依托咪酯酸离子对的响应效果,最终选择两对母离子/子离子对作为定性离子对。优化后的 HPLC-MS/MS 参数见表 2,目标物在 MRM 模式下的碎片化结果见图 3。

表 2 优化后的依托咪酯和依托咪酯酸 HPLC-MS/MS 分析参数  
Tab. 2 The optimized HPLC-MS/MS parameters of etomidate and etomidate acid

| 目标物   | 保留时间/min | 母离子( <i>m/z</i> ) | 子离子( <i>m/z</i> )   | 去簇电压/V | 碰撞能量/eV |
|-------|----------|-------------------|---------------------|--------|---------|
| 依托咪酯  | 5.27     | 245.0             | 141.0 <sup>1)</sup> | 40.0   | 15.5    |
|       |          |                   | 105.0               | 40.0   | 35.0    |
| 依托咪酯酸 | 3.19     | 217.1             | 95.0 <sup>1)</sup>  | 28.0   | 32.0    |
|       |          |                   | 105.0               | 28.0   | 33.0    |

注:1)表示定量离子。



A: 依托咪酯; B: 依托咪酯酸。虚线表示目标物离子化碎片的断键方式。

图 3 目标化合物在 MRM 模式下的碎片化结果

Fig. 3 Fragmentation of target substances under MRM mode

## 2.2 方法学验证结果

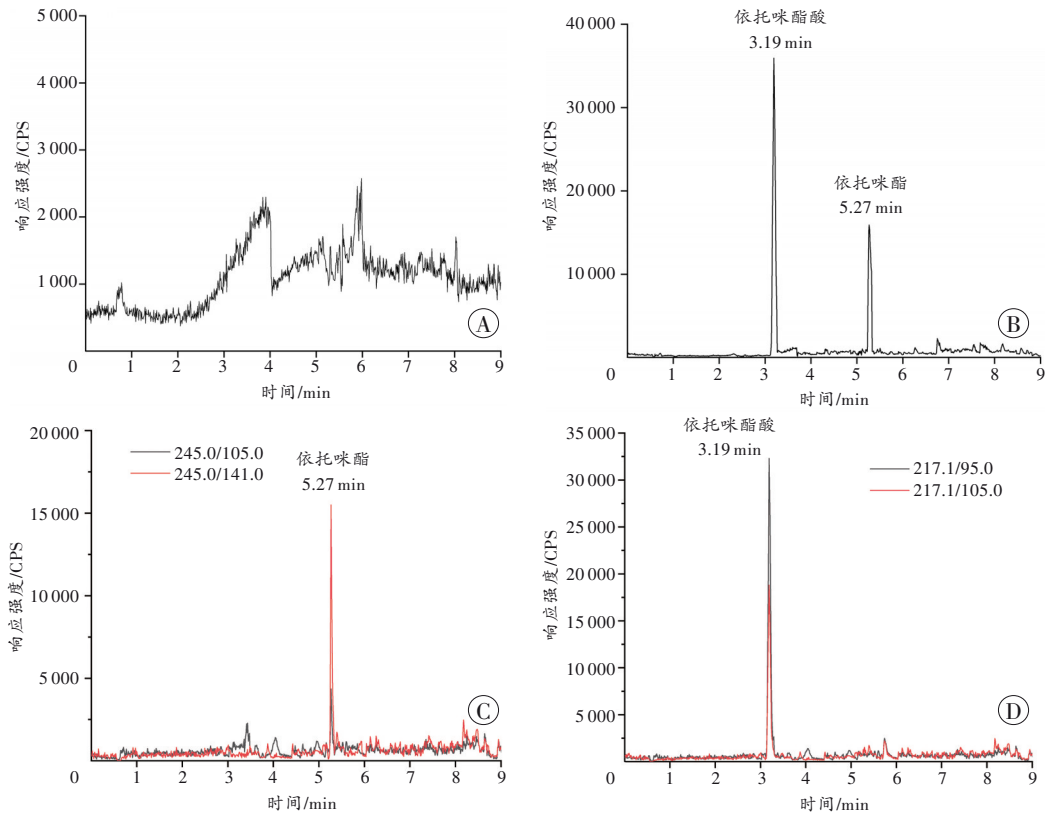
### 2.2.1 选择性

通过比较空白尿液和尿液中添加 5 ng/mL 依托咪酯和 10 ng/mL 依托咪酯酸标准混合溶液的总离子流

色谱图 (total ion chromatogram, TIC; 图 4A~B), 可以确认空白尿液在目标物出峰位置无响应, 尿液中的内源性物质对分析物的测定没有干扰。在本研究建立的分析方法下, 根据 TIC 和 MRM 色谱图可以确认依托咪酯与依托咪酯酸的保留时间分别为 5.27 min 和 3.19 min, 其中依托咪酯的定量离子对和定性离子对分别为 245.0/141.0 和 245.0/105.0 (图 4C), 依托咪酯酸的定量离子对和定性离子对分别为 217.1/95.0 和 217.1/105.0 (图 4D)。

### 2.2.2 线性范围、LOD 和 LOQ

依托咪酯和依托咪酯酸的线性范围、LOD 和 LOQ 见表 3。其中, 依托咪酯的 LOD 为 0.2 ng/mL、LOQ 为 0.5 ng/mL, 依托咪酯酸的 LOD 为 0.5 ng/mL、LOQ 为 1 ng/mL。



A: 空白尿液的 TIC 图; B: 空白尿液中添加 5 ng/mL 依托咪酯和 10 ng/mL 依托咪酯酸标准混合溶液的 TIC 图; C: 空白尿液中添加 5 ng/mL 依托咪酯的 MRM 图; D: 空白尿液中添加 10 ng/mL 依托咪酯酸的尿液 MRM 图。

图 4 尿液样品的 TIC 和 MRM 色谱图

Fig. 4 TIC and MRM chromatograms of urine samples



表3 尿液中添加依托咪酯和依托咪酯酸的线性范围、LOD和LOQ  
Tab. 3 The linear range, LOD and LQD of etomidate and etomidate acid in urine

| 目标物   | 线性方程                     | 线性范围/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | 相关系数( <i>r</i> ) | LOD/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | LOQ/(ng·mL <sup>-1</sup> ) |
|-------|--------------------------|-----------------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
| 依托咪酯  | $y=8\ 144.8\ x-2\ 669.4$ | 0.5~50                      | 0.995 0          | 0.2                        | 0.5                        |
| 依托咪酯酸 | $y=7\ 779\ x+29\ 864$    | 1~100                       | 0.998 8          | 0.5                        | 1                          |

以尿液中添加依托咪酯的质量浓度为横坐标、峰面积为纵坐标构建标准曲线,在0.5~50 ng/mL质量浓度范围内线性关系良好( $r=0.995\ 0$ );以尿液中添加依托咪酯酸的质量浓度为横坐标、峰面积为纵坐标构建标准曲线,在1~100 ng/mL质量浓度范围内线性关系良好( $r=0.998\ 8$ );且依托咪酯在0.5~50 ng/mL和依托咪酯酸在1~100 ng/mL质量浓度范围内均未见残留效应。本研究所建方法的线性范围可满足法医毒物分析方法验证通则的需求,即线性方程的相关系数不小于0.99<sup>[15]</sup>。

2.2.3 基质效应、回收率、稳定性及稀释可靠性

依托咪酯和依托咪酯酸在尿液样品中的基质效应、回收率和稳定性见表4。

在低、中、高3个质量浓度下,尿液中依托咪酯的基质效应在5.42%~18.47%范围内,依托咪酯酸的基质效应在7.11%~10.73%范围内。基质效应具体表现为共洗脱的生物基质对特征离子的增强或抑制作用<sup>[17]</sup>,由于尿液中依托咪酯和依托咪酯酸的基质效应均大于0,可见尿液基质对依托咪酯和依托咪酯酸的

检测起到一定的增强效应,但该基质效应均未超过25%<sup>[15]</sup>,故对LOD、LOQ、准确度及精密度的检测并未产生重要影响。

在低、中、高3个质量浓度下,尿液中依托咪酯的提取回收率分别为96.64%、93.07%和84.25%,依托咪酯酸的提取回收率分别为107.43%、110.26%和97.82%,表明本研究的前处理方法对目标物的提取损失较小,并随着样品质量浓度的增加,提取回收率有轻微的降低。

依托咪酯的冻融稳定性和长期稳定性分别在98.49%~110.23%和89.84%~110.65%范围内,依托咪酯酸的冻融稳定性和长期稳定性分别在91.77%~103.68%和88.23%~105.79%范围内。

稀释可靠性考察中,含50 μg/mL依托咪酯的尿液样品稀释1 000倍后的准确度和精密度分别为93.72%和2.61%,含100 μg/mL依托咪酯酸的尿液样品稀释1 000倍后的准确度和精密度分别为98.26%和1.91%,均可满足生物样品分析的要求<sup>[15-16]</sup>。

表4 尿液中添加依托咪酯和依托咪酯酸的基质效应、回收率及稳定性  
Tab. 4 Matrix effect, recovery rate and stability of etomidate and etomidate acid in urine (%)

| 目标物   | 质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | 基质效应  | 回收率    | 冻融稳定性  | 长期稳定性  |        |        |
|-------|-----------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
|       |                             |       |        |        | 7 d    | 14 d   | 28 d   |
| 依托咪酯  | 0.5                         | 18.47 | 96.64  | 110.23 | 103.51 | 110.65 | 91.26  |
|       | 5                           | 7.29  | 93.07  | 102.34 | 100.26 | 97.12  | 89.84  |
|       | 50                          | 5.42  | 84.25  | 98.49  | 99.55  | 97.24  | 90.75  |
| 依托咪酯酸 | 1                           | 8.29  | 107.43 | 91.77  | 101.91 | 90.68  | 105.79 |
|       | 10                          | 7.11  | 110.26 | 102.31 | 96.36  | 93.80  | 92.16  |
|       | 100                         | 10.73 | 97.82  | 103.68 | 100.43 | 94.01  | 88.23  |

2.2.4 准确度和精密度

尿液中添加低、中、高3个质量浓度依托咪酯和依托咪酯酸的准确度和精密度见表5。其中依托咪酯的日内准确度和日内精密度分别在91.44%~110.80%和5.13%~9.35%范围内,日间准确度和日间精密度分别在95.18%~109.53%和1.16%~5.80%范围内;依托咪酯酸的日内准确度和日内精密度分别在95.66%~100.22%和0.56%~3.49%范围内,日间准确度和日间精密度分别在90.42%~107.24%和4.88%~10.08%范围内。上述结果均满足生物样品分析的

要求<sup>[15-16]</sup>。

2.3 案例应用

按本研究方法对某地区一吸食过量依托咪酯死者的尿液样本进行处理及检测,成功检出依托咪酯和依托咪酯酸成分,经计算,该死者尿液中依托咪酯质量浓度为8.82 μg/mL,依托咪酯酸质量浓度为27.88 μg/mL。据报道<sup>[18]</sup>,全血中依托咪酯的治疗质量浓度范围为0.35~0.66 μg/mL,作为静脉麻醉剂使用后在尿液中的质量浓度为6~11 ng/mL。上述结果为该死者生前服用过依托咪酯提供了客观证据。

表5 尿液中添加依托咪酯和依托咪酯酸的准确度和精密度  
Tab. 5 Accuracy and precision of etomidate and etomidate acid in urine

| 目标物   | 质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> ) | 准确度     |          | 精密度     |          |
|-------|-----------------------------|---------|----------|---------|----------|
|       |                             | 日内(n=6) | 日间(n=18) | 日内(n=6) | 日间(n=18) |
| 依托咪酯  | 0.5                         | 110.80  | 109.53   | 9.35    | 1.61     |
|       | 5                           | 91.44   | 95.18    | 6.54    | 5.80     |
|       | 50                          | 100.14  | 100.96   | 5.13    | 1.16     |
| 依托咪酯酸 | 1                           | 95.66   | 90.42    | 3.49    | 10.08    |
|       | 10                          | 98.72   | 107.24   | 3.28    | 9.77     |
|       | 100                         | 100.22  | 99.30    | 0.56    | 4.88     |

2.4 小结

本研究采用乙腈沉淀蛋白的方式对尿液样品进行前处理,建立了尿液中依托咪酯和依托咪酯酸的HPLC-MS/MS分析方法。该方法前处理简单、灵敏度高、线性范围宽,且选择性、准确度、精密度、稳定性等指标均满足生物样品定性定量分析要求,可应用于法庭科学领域尿液中依托咪酯和依托咪酯酸的检测。

参考文献:

[1] GODEFROI E F, JANSSEN P A, VANDEREYCKEN C A, et al. DI-1-(1-arylalkyl)imidazole-5-carboxylate esters. A novel type of hypnotic agents[J]. J Med Chem,1965,8:220-223. doi:10.1021/jm00326a017.

[2] ATUCHA E, HAMMERSCHMIDT F, ZOLLE I, et al. Structure-activity relationship of etomidate derivatives at the GABA (A) receptor: Comparison with binding to 11beta-hydroxylase[J]. Bioorg Med Chem Lett,2009,19(15):4284-4287. doi:10.1016/j.bmcl.2009.05.065.

[3] EBERT T J, MUZI M, BERENS R, et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate[J]. Anesthesiology, 1992,76(5):725-733. doi:10.1097/0000542-199205000-00010.

[4] SMĘDRA A, WOCHNA K, KAŻMIERSKI D, et al. Suicide committed by a paramedic using a cocktail of drugs: Morphine, etomidate, diazepam and rocuronium. Case report and review of literature[J]. Leg Med (Tokyo), 2021, 52: 101915. doi: 10.1016/j.legalmed.2021.101915.

[5] GE R, PEJO E, GALLIN H, et al. The pharmacology of cyclopropyl-methoxycarbonyl metomidate: A comparison with propofol[J]. Anesth Analg,2014, 118(3):563-567. doi:10.1213/ANE.0000000000000069.

[6] WANG B, YANG J, CHEN J, et al. An etomidate analogue with less adrenocortical suppression, stable hemodynamics, and improved behavioral recovery in rats[J]. Anesth Analg, 2017, 125(2): 442-450. doi:10.1213/ANE.00000000000002063.

[7] PARK Y J, CHO E, KIM S H, et al. Determina-

tion of etomidate and etomidate acid in hair using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Forensic Sci,2022,67(6):2479-2486. doi:10.1111/1556-4029.15113.

[8] 徐若沧,解通,胡庆坤,等. 依托咪酯药理作用、药物代谢动力学及毒理学研究[J]. 广东公安科技,2022,30(2): 43-45.

XU R L, XIE T, HU Q K, et al. Study of pharmacological action, pharmacokinetics and toxicology of etomidate[J]. Guangdong Gongan Keji,2022,30(2): 43-45.

[9] LE MOING J P, LEVRON J C. High-performance liquid chromatographic determination of etomidate in plasma[J]. J Chromatogr, 1990, 529(1): 217-222. doi:10.1016/s0378-4347(00)83825-6.

[10] ELLIS E O, BECK P R. Determination of etomidate in human plasma by high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1982, 232(1): 207-211. doi:10.1016/s0378-4347(00)86028-4.

[11] JUNG Y K, YOU S Y, KIM S Y, et al. Simultaneous determination of etomidate and its major metabolite, etomidate acid, in urine using dilute and shoot liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Molecules, 2019, 24(24): 4459. doi:10.3390/molecules 24244459.

[12] DENG X, SIMPSON V J. Gas chromatographic-mass spectrometric determination of etomidate in mouse brain[J]. J Pharmacol Toxicol Methods,2000,43(1): 73-77. doi:10.1016/S1056-8719(00)00087-3.

[13] 崔海燕,吕晨曦,师燕华,等. LC-MS/MS法测定血液中卡马西平及其代谢物[J]. 法医学杂志,2023,39(1): 34-39. doi:10.12116/j.issn.1004-5619.2021.310901.

CUI H Y, LÜ C X, SHI Y H, et al. Detection of carbamazepine and its metabolites in blood samples by LC-MS/MS[J]. Fayixue Zazhi,2023,39(1):34-39.

[14] MCINTOSH M P, RAJEWSKI R A. A simple and efficient high-performance liquid chromatographic assay for etomidate in plasma[J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 24(4): 689-694. doi: 10.1016/S0731-7085(00)00471-4.

[15] 中华人民共和国司法部. 法医毒物分析方法验证通

则:SF/T 0063—2020[S].2020.

Ministry of Justice of the People's Republic of China. General rules for method validation in forensic toxicology: SF/T 0063—2020[S]. 2020.

- [16] 向平,沈敏,卓先义. 生物样品分析方法的有效性验证[J].法医学杂志,2008,24(1):60-65. doi:10.3969/j.issn.1004-5619.2008.01.019.

XIANG P, SHEN M, ZHUO X Y. How to validate a bio-analytical method[J]. Fayixue Zazhi,2008, 24(1):60-65.

- [17] 焦台风,李亚庆,康刚,等. HPLC-MS/MS法快速测定电子烟油中58种合成大麻素[J]. 刑事技术,2023,48(1):

62-69. doi:10.16467/j.1008-3650.2022.0017.

JIAO T F, LI Y Q, KANG G, et al. 58 synthetic cannabinoids rapidly determined from electronic cigarette oil by HPLC-MS/MS[J]. Xingshi Jishu, 2023,48(1):62-69.

- [18] JOHNSON R D, LEWIS R J. Determination of etomidate in human postmortem fluids and tissues[R/OL]. (2009-02-01) [2023-05-17]. <https://rosap.ntl.bts.gov/view/dot/57116>.

(收稿日期:2023-07-26)

(本文编辑:严慧)

### 本期文章中可直接使用的缩略词

AI:人工智能(artificial intelligence)

APP:应用(application)

AUC:曲线下面积(area under the curve)

CCMD:中国精神障碍分类与诊断标准(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders)

cDNA:互补DNA(complementary DNA)

CE:毛细管电泳(capillary electrophoresis)

circRNA:环状RNA(circular RNA)

CK:肌酸激酶(creatine kinase)

CODIS:DNA联合索引系统(combined DNA index system)

CPR:曲面重组(curved planar reformation)

CT:计算机断层成像(computed tomography)

DNA:脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid)

EDTA:乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetra-acetic acid)

EI:电子轰击(electron impact)

GC:气相色谱法(gas chromatography)

HE:苏木精-伊红(hematoxylin-eosin)

HPLC:高效液相色谱法(high performance liquid chromatography)

IBS:状态一致性(identity by state)

ICD:国际疾病分类(international classification of disease)

IHC:免疫组织化学染色(immunohistochemistry staining)

IL:白细胞介素(interleukin)

LC:液相色谱法(liquid chromatography)

LSD:最小显著性差异(least significant difference)

miRNA:微RNA(microRNA)

MPR:多平面重组(multiplanar reformation)

MRI:磁共振成像(magnetic resonance imaging)

mRNA:信使RNA(messenger RNA)

MS:质谱法(mass spectrometry)

mtDNA:线粒体DNA(mitochondrial DNA)

NGS:二代测序(next-generation sequencing)

NMR:核磁共振(nuclear magnetic resonance)

NPS:新精神活性物质(new psychoactive substance)

PAGE:聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis)

PCA:主成分分析(principal component analysis)

PCR:聚合酶链反应(polymerase chain reaction)

PET:正电子发射断层显像术(positron-emission tomography)

qPCR:定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction)

rDNA:核糖体DNA(ribosomal DNA)

RNA:核糖核酸(ribonucleic acid)

ROC:受试者操作特征(receiver operator characteristic)

rRNA:核糖体RNA(ribosomal RNA)

RT-qPCR:实时定量反转录聚合酶链反应(reverse transcription real-time quantitative polymerase chain reaction)

SDS:十二烷基硫酸钠(sodium dodecylsulfate)

STR:短串联重复序列(short tandem repeat)

TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)

VR:容积再现(volume rendering)

WHO:世界卫生组织(World Health Organization)