LC-MS/MS法同时测定人乳汁中贝他斯汀和羟氯喹的浓度Δ

白梦如[1*]，申　潜[2]，马志媛[1]，王　刚[1#]（1.杭州市第一人民医院药学部，杭州　310006；2.浙江省食品药品检验研究院国家药品监督管理局仿制药评价关键技术重点实验室，杭州　310052）

中图分类号　R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）11-1363-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.14

摘　要　目的　建立同时测定人乳汁中贝他斯汀和羟氯喹浓度的液相色谱-质谱联用（LC-MS/MS）方法并应用于临床。**方法**　向50 μL乳汁样品中加入200 μL含内标（100 ng/mL氯喹）的甲醇，涡旋沉淀蛋白后离心取上清液进样分析。色谱柱为Waters ACQUITY UPLC HSS T3柱，流动相为0.1%甲酸-10 mmol/L乙酸铵溶液（A相）和甲醇（B相）（梯度洗脱），流速为0.35 mL/min，进样量为2 μL，分析时间为4 min。采用电喷雾离子源，正离子多反应监测模式扫描，定量分析离子对分别为*m/z* 388.9→201.9（贝他斯汀）、*m/z* 336.3→247.1（羟氯喹）和*m/z* 320.2→247.2（氯喹）。对所建LC-MS/MS法进行方法学考察，并用于检测1例哺乳期患者乳汁中的药物浓度。**结果**　贝他斯汀在2～200 ng/mL（r=0.999）、羟氯喹在50～1 000 ng/mL（r=0.998）范围内线性关系良好。贝他斯汀和羟氯喹质控样本的批内、批间精密度均小于15%，准确度、提取回收率、基质效应和稳定性均符合生物样品定量分析方法验证要求。哺乳期患者乳汁中的药物浓度检测结果显示，该患者服药2 h和14 h后乳汁中贝他斯汀的浓度分别为34.95、5.72 ng/mL，羟氯喹分别为211.92、104.18 ng/mL，推算出相对婴儿剂量分别为1.83%、0.56%。**结论**　该方法操作简便、快速、灵敏度高，适用于人乳汁中贝他斯汀和羟氯喹浓度的同时测定，可为临床哺乳期的安全用药提供参考。

关键词　贝他斯汀；羟氯喹；乳汁；哺乳期；药物浓度；液相色谱-质谱联用技术

Simultaneous determination of bepotastine and hydroxychloroquine concentrations in human breast milk by LC-MS/MS

BAI Mengru[1], SHEN Qian[2], MA Zhiyuan[1], WANG Gang[1] (1. Dept. of Pharmacy, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China; 2. NMPA Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation, Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the simultaneous determination of bepotastine and hydroxychloroquine concentrations in human breast milk and apply it in clinical practice. **METHODS** The milk samples (50 μL) were precipitated with 200 μL methanol containing the internal standard (100 ng/mL chloroquine), and the supernatant was taken for analysis after vortexing and centrifugation. The separation was performed on a Waters ACQUITY UPLC HSS T3 column with mobile phase consisted of 0.1% formic acid-10 mmol/L ammonium acetate solution (phase A) and methanol (phase B) at gradient elution of 0.35 mL/min. The injection volume was 2 μL, and the analysis time was 4 min. The detection of the analytes was performed by electrospray ionization in positive mode by multiple reaction monitoring with the transition of *m/z* 388.9→201.9 (bepotastine), *m/z* 336.3→247.1 (hydroxychloroquine), and *m/z* 320.2→247.2 (chloroquine). The established LC-MS/MS method was researched in methodology and used to determine the drug concentrations in the breast milk of 1 case of lactating patient. **RESULTS** The linear range of bepotastine was 2-200 ng/mL (r=0.999), and hydroxychloroquine was 50-1 000 ng/mL (r=0.998). The intra-assay and inter-assay precisions were both ≤15%, and the accuracy, extraction recovery, matrix effect, and stability all met the acceptance criteria for bioanalytical method validation. The concentration result of bepotastine and hydroxychloroquine in the breast milk of the lactating patient showed, after 2 h and 14 h, the concentrations of bepotastine in the breast milk of the patient were 34.95 ng/mL and 5.72 ng/mL; those of hydroxychloroquine were 211.92 ng/mL and 104.18 ng/mL, respectively. The relative infant doses were 1.83% and 0.56%, respectively. **CONCLUSIONS** The established method is simple, rapid, and sensitive. It is

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82003838）；浙江省自然科学基金项目（No.LY22H310006）；浙江省卫生健康科技计划项目（No.2021RC021）；杭州市医药卫生科技项目（No.A20210336）

＊**第一作者**　主管药师，硕士生导师，博士。研究方向：临床药学、体内药物分析。E-mail：mengrbai@qq.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：88485534@163.com

suitable for simultaneous determination of bepotastine and hydroxychloroquine concentrations in human milk and can provide reference for safe drug use during lactation.

KEYWORDS bepotastine; hydroxychloroquine; breast milk; lactation; drug concentration; LC-MS/MS

贝他斯汀是第2代组胺H_1受体拮抗剂，因起效迅速，且具有选择性和非镇静性等特点，常用于治疗过敏性鼻炎、荨麻疹和皮肤瘙痒等[1]。贝他斯汀的说明书注明了哺乳期女性慎用，因为有报告称哺乳期大鼠服药后会分泌药物至乳汁中[2]。但目前国内外均未见贝他斯汀是否会分泌至人乳汁中的相关报道，其对母乳喂养婴儿的安全性尚不明确。

羟氯喹是一种4-氨基喹啉化合物，具有抗疟、抗炎和免疫调节等作用，常用于皮肤科疾病，如炎症性皮肤病、免疫性皮肤病、光线性皮肤病等的治疗[3—4]。我国目前已获批的2种羟氯喹类药品（纷乐®、赛能®）的说明书均写明了哺乳期女性应慎用，因为羟氯喹可少量分泌至母乳中，并且婴儿对4-氨基喹啉的毒性作用非常敏感。但目前亦有一些研究显示，哺乳期女性在母乳喂养期间服用羟氯喹，其婴儿未出现不良反应，婴儿的生长发育、视力、听力也未受到不良影响[5—6]。由于现有资料结果存在矛盾，这对临床指导哺乳期女性安全用药及母乳喂养造成了较大困扰。另外，羟氯喹的血药浓度在个体间的差异较大[7]，推测其在母乳中的浓度可能也存在较大差异。因此，获得确切的人乳汁中羟氯喹的浓度数据对于评估婴儿安全性至关重要。

对于慢性荨麻疹、光线性皮肤病等患者，临床多采用抗组胺药与羟氯喹等药物联用以控制瘙痒并调节免疫[8—9]，这就涉及到贝他斯汀与羟氯喹的哺乳期安全性问题。液相色谱-串联质谱（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）技术结合了液相色谱高效的分离能力和串联质谱有选择性的质量分析能力，具有高灵敏度、高特异性及多指标同时检测等优势[10]。本研究报道了同时测定人乳汁中贝他斯汀和羟氯喹浓度的LC-MS/MS方法，以期为开展两药的哺乳期安全性研究提供支持。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究的主要仪器有Jasper型高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）、Triple Quad 4500MD型三重四极杆串联质谱仪（美国AB SCIEX公司）、GBL-88B型涡旋震荡仪（海门市其林贝尔仪器制造有限公司）、Centrifuge 5425R型高速冷冻离心机（德国Eppendorf公司）、Quintix125D-1CN型电子分析天平（德国Sartorius公司）等。

1.2 主要药品与试剂

苯磺贝他斯汀对照品（批号E1520116，纯度98%）、硫酸羟氯喹对照品（批号E2026124，纯度≥98%）、氯喹对照品（内标，批号G1812043，纯度97%）均购自阿拉丁试剂（上海）有限公司；乙酸铵为质谱纯，甲醇、甲酸均为色谱纯，水为蒸馏水。

1.3 空白乳汁与患者乳汁

空白乳汁由近6个月未使用过贝他斯汀、羟氯喹及结构类似药物的健康哺乳期女性志愿者提供，患者乳汁由同时服用贝他斯汀和羟氯喹的哺乳期患者提供，提供者均签署了知情同意书。本研究获得了杭州市第一人民医院伦理委员会审核批准（批件号为IIT-20231031-0249-01）。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱为Waters ACQUITY UPLC HSS T3柱（2.1 mm×50 mm，1.8 μm）；流动相A为含0.1%甲酸-10 mmol/L乙酸铵的水溶液，流动相B为甲醇，梯度洗脱（0～1.5 min，20%B→90%B；1.5～2.5 min，90%B；2.5～2.6 min，90%B→20%B；2.6～4.0 min，20%B）；流速为0.35 mL/min；分析时间为4 min；柱温为35 ℃；自动进样器温度为15 ℃；进样量为2 μL。

2.1.2 质谱条件

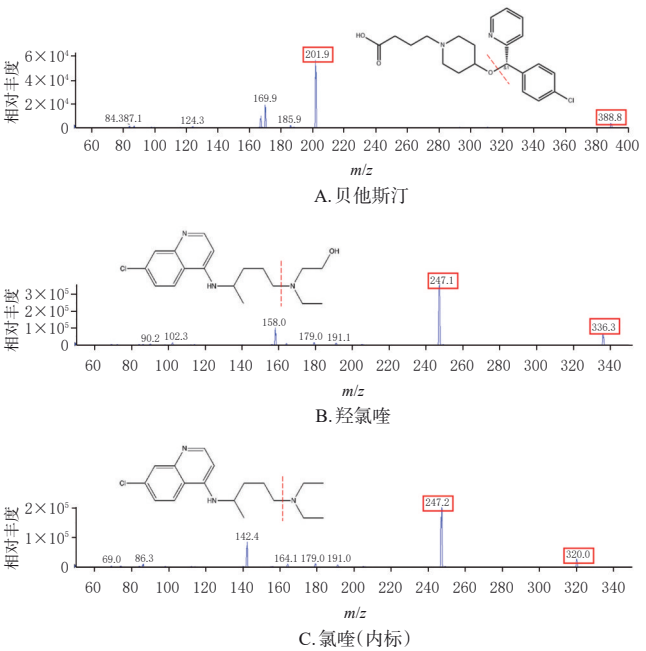
采用电喷雾离子源，以正离子多反应监测模式扫描；离子源温度为550 ℃；离子源电压为5 500 V；雾化气压为55 psi；涡轮气压为55 psi；气帘气压为25 psi；碰撞气压为9 psi。贝他斯汀、羟氯喹和氯喹（内标）的母离子质量、子离子质量、去簇电压、碰撞电压等质谱参数及保留时间见表1；各化合物的二级碎片全扫描质谱图见图1。

表1 待测物和内标的LC-MS/MS参数及保留时间

化合物	母离子质量/Da	子离子质量/Da	去簇电压/V	碰撞电压/V	保留时间/min
贝他斯汀	388.9	201.9	78	29	2.22
羟氯喹	336.3	247.1	98	30	1.52
氯喹（内标）	320.2	247.2	103	31	1.57

2.2 标准曲线工作溶液、质控工作液和内标溶液的配制

分别精密称取苯磺贝他斯汀、硫酸羟氯喹对照品10.20、9.64 mg，用50%甲醇溶解并定容于10 mL容量瓶中，得质量浓度分别为0.71、0.73 mg/mL（经纯度校正并扣除酸根）的贝他斯汀、羟氯喹储备液，于－20℃保存。



A.贝他斯汀

B.羟氯喹

C.氯喹(内标)

图1　各化合物的二级碎片全扫描质谱图

取上述储备液各适量，按一定比例混合后，用甲醇稀释成系列质量浓度的混合标准曲线工作溶液，其中贝他斯汀的质量浓度分别为50(定量下限)、250、500、1 250、2 500、5 000 ng/mL，羟氯喹的质量浓度分别为1.25(定量下限)、2.50、5.00、12.50、18.75、25.00 μg/mL。

同法配制贝他斯汀质量浓度分别为125、1 000、4 000 ng/mL，羟氯喹质量浓度分别为3.75、10、20 μg/mL的低、中、高浓度质控工作液。

精密称取氯喹对照品9.40 mg，用甲醇溶解并定容于10 mL容量瓶中，得质量浓度为0.91 mg/mL(经纯度校正)的内标储备液，于－20 ℃保存。取内标储备液适量，进一步用甲醇稀释至100 ng/mL，作为本研究的内标溶液。

2.3　乳汁样品前处理

精密吸取乳汁样品50 μL，置于1.5 mL离心管中，加入“2.2”项下内标溶液200 μL，涡旋3 min，于15 ℃下以12 000 r/min离心10 min，取上清液按“2.1”项下条件进样分析。

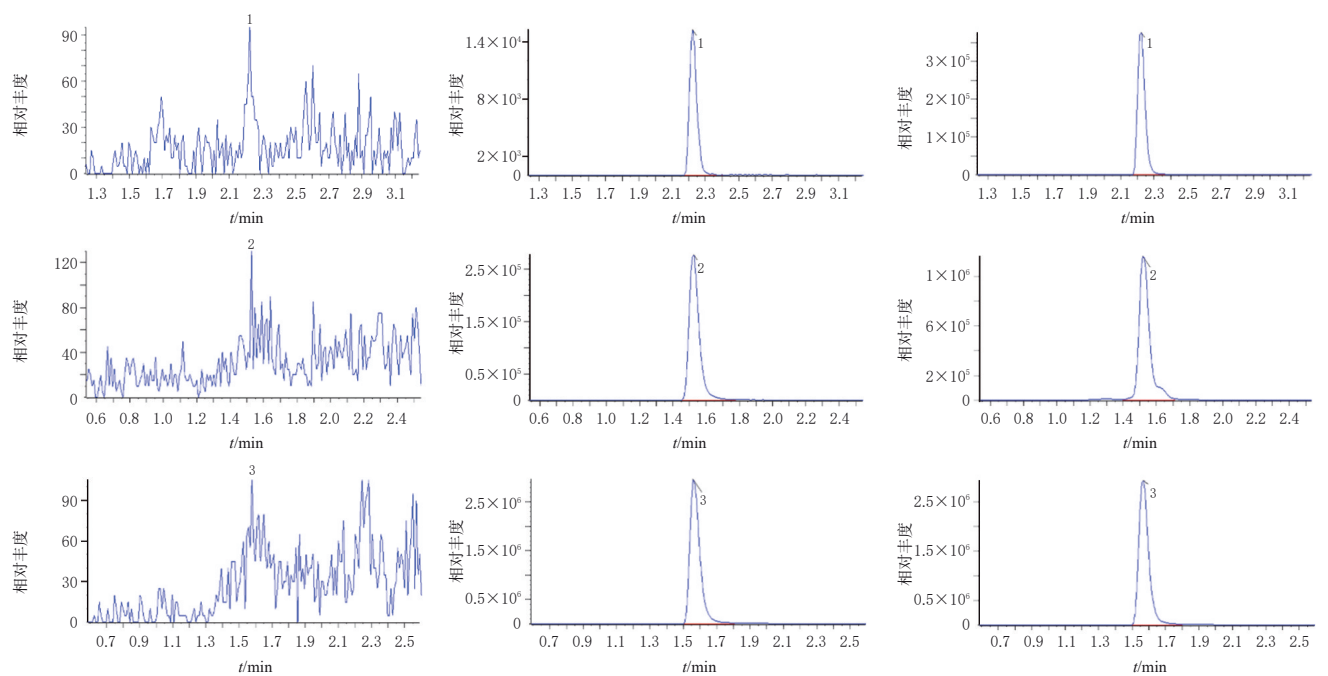
2.4　分析方法的验证

根据2020年版《中国药典》(四部)通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”[11]，对本方法的专属性、标准曲线、准确度、精密度、提取回收率、基质效应和稳定性进行验证。

2.4.1　专属性考察

取6份来自不同健康志愿者的空白乳汁，各吸取50 μL作为空白乳汁样本；另取空白乳汁48 μL加入贝他斯汀、羟氯喹定量下限混合标准曲线工作溶液2 μL，作为定量下限质控乳汁样本；再取患者乳汁样本50 μL。上述样本均按“2.3”项下方法前处理后，按“2.1”项下条件进样分析，所得图谱见图2。

图2结果显示，不同来源的乳汁样本中，内源性物质对贝他斯汀、羟氯喹以及氯喹(内标)的测定均无干扰，色谱峰峰形较好，表明方法专属性良好。



A.空白乳汁样本　B.定量下限质控乳汁样本　C.患者乳汁样本

1:贝他斯汀；2:羟氯喹；3.氯喹(内标)。

图2　不同乳汁样本中各化合物的提取离子色谱图

2.4.2　标准曲线绘制

精密吸取空白乳汁48 μL至1.5 mL离心管中，加入2 μL混合标准曲线工作溶液，涡旋混匀，得到标准曲线乳汁样本（贝他斯汀的质量浓度为2、10、20、50、100、200 ng/mL，羟氯喹的质量浓度为50、100、200、500、750、1 000 ng/mL），按“2.3”项下方法前处理后，按“2.1”项下条件进样分析。以待测化合物的质量浓度（X）为横坐标、待测物与内标峰面积的比值（Y）为纵坐标，加权（$W=1/X$）后进行回归分析，得回归方程：贝他斯汀为$Y=0.002\ 68X-0.001\ 71$（$r=0.999$），羟氯喹为$Y=0.001\ 98X-0.001\ 23$（$r=0.998$）；线性范围分别为2～200、50～1 000 ng/mL，定量下限分别为2、50 ng/mL。

2.4.3　准确度与精密度试验

精密吸取空白乳汁48 μL至1.5 mL离心管中，加入2 μL低、中、高浓度质控工作液，按“2.4.2”项下方法制备定量下限、低、中、高质量浓度的质控乳汁样本（贝他斯汀质量浓度为2、5、40、160 ng/mL，羟氯喹质量浓度为50、150、400、800 ng/mL），各质量浓度均平行制备6份，按“2.3”项下方法前处理后，按“2.1”项下条件进样分析，考察批内精密度，并以“测得浓度/真实浓度×100%”计算其准确度。采用同法在3 d内制备并测定3批次样品，考察批间精密度和准确度。结果见表2。

表2　人乳汁中贝他斯汀和羟氯喹的批内、批间准确度与精密度

化合物	理论质量浓度/(ng/mL)	批内(n=6)		批间(n=3)	
		准确度/%	精密度/%	准确度/%	精密度/%
贝他斯汀	2	109.45	4.58	111.39	3.14
	5	105.71	2.74	107.74	2.15
	40	100.23	2.31	101.43	1.16
	160	98.72	1.94	100.47	5.54
羟氯喹	50	98.86	2.66	91.83	6.63
	150	102.59	2.88	104.25	1.41
	400	100.68	1.76	103.15	2.17
	800	98.25	1.72	101.52	3.08

表2结果显示，在低、中、高质量浓度下，贝他斯汀的批内和批间准确度为98.72%～107.74%，精密度均＜15%；羟氯喹的批内和批间准确度为98.25%～104.25%，精密度均＜15%；两种药物定量下限的准确度偏差均在参考值的±20%以内，精密度均＜20%，符合2020年版《中国药典》（四部）通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”[11]要求。

2.4.4　提取回收率和基质效应试验

取空白乳汁，按“2.4.3”项下方法配制成低、中、高质量浓度的质控乳汁样本，各质量浓度均平行制备6份，按“2.3”项下方法前处理后，再按“2.1”项下条件进样分析，测得待测化合物峰面积A_1；另取空白乳汁，加甲醇沉淀蛋白后，于上清液中加入低、中、高质量浓度的质控工作液，各质量浓度均平行制备6份，测得待测化合物峰面积A_2；提取回收率＝A_1/A_2×100%。另以纯水代替健康志愿者空白乳汁，按“2.4.3”项下方法配制成低、中、高质量浓度的质控样本，各质量浓度均平行制备6份，按“2.3”项下方法前处理后再按“2.1”项下条件进样检测，测得待测化合物峰面积A_3；基质效应＝A_2/A_3×100%。同法测定内标氯喹的提取回收率与基质效应。结果见表3。

表3　人乳汁中贝他斯汀、羟氯喹和氯喹（内标）的提取回收率与基质效应

化合物	理论质量浓度/(ng/mL)	提取回收率(n=6)		基质效应(n=6)	
		平均值/%	RSD/%	平均值/%	RSD/%
贝他斯汀	5	96.97	1.75	91.45	7.58
	40	100.84	2.27	85.02	2.13
	160	101.71	2.56	87.99	3.91
羟氯喹	150	99.47	2.19	98.70	4.37
	400	99.16	2.27	95.57	2.01
	800	101.60	1.23	96.98	3.42
氯喹(内标)	400	97.47	1.09	98.98	5.24

表3结果显示，在低、中、高质量浓度下，贝他斯汀和羟氯喹的平均提取回收率分别为96.97%～101.71%、99.16%～101.60%（RSD均＜15%），基质效应分别为85.02%～91.45%、95.57%～98.70%（RSD均＜15%）。内标氯喹的平均提取回收率为97.47%，基质效应为98.98%，且RSD均＜15%。上述结果表明，本研究的样品前处理方法适用于待测化合物的提取分析，且基质中的内源性物质对测定结果的影响不明显。

2.4.5　稳定性试验

取空白乳汁，按“2.4.3”项下方法配制成低、中、高质量浓度的质控乳汁样本，分别于室温放置6 h、－20 ℃反复冻融3次、样品前处理后于自动进样器（15 ℃）中放置24 h，每个条件下每个质量浓度平行制备6份，考察待测化合物在上述各条件下的稳定性。结果见表4。

表4　人乳汁中贝他斯汀与羟氯喹的稳定性

化合物	理论质量浓度/(ng/mL)	室温放置6 h (n=6)		样品前处理后于自动进样器中放置24 h(n=6)		－20 ℃反复冻融3次 (n=6)	
		准确度/%	精密度/%	准确度/%	精密度/%	准确度/%	精密度/%
贝他斯汀	5	104.15	1.23	110.23	1.99	95.39	5.43
	40	94.99	1.09	104.48	1.31	93.02	4.97
	160	92.79	2.35	103.78	2.75	91.03	4.85
羟氯喹	150	96.25	2.52	96.81	1.54	90.62	5.55
	400	96.02	2.36	97.23	1.57	94.75	3.65
	800	93.29	2.11	95.45	1.75	89.50	4.08

表4结果显示，在上述各条件下，贝他斯汀和羟氯喹低、中、高质量浓度质控乳汁样本的测得值与理论值的偏差均在±15%范围内，表明人乳汁中各待测化合物在上述实验条件下稳定性良好。

2.5　临床应用

本研究采集了1例患有荨麻疹、过敏性皮炎、唇炎且同时服用贝他斯汀和羟氯喹的哺乳期患者信息。患者28岁，产后7个月，体重70 kg，给药方案为苯磺贝他斯汀片10 mg，每日2次口服；硫酸羟氯喹片200 mg，每日2次

口服，疗程14 d。于第10天（贝他斯汀已达稳态，而羟氯喹因疗程短尚未达到）服药后2 h（峰浓度）及14 h（次日服药前，谷浓度）用电动吸乳器采集患者全部乳汁，混匀后精密吸取50 μL，按“2.3”项下方法前处理后，再按“2.1”项下条件进样分析，并计算相对婴儿剂量（relative infant dose，RID）：RID（%）＝药物乳汁浓度（mg/mL）×婴儿吃乳量[mL/（kg·d）]/[乳母用药剂量（mg/d）/乳母体重（kg）]×100%，其中婴儿平均吃乳量通常为150 mL/（kg·d）[12]。

结果显示，该患者服药2 h和14 h后乳汁中贝他斯汀的浓度分别为34.95、5.72 ng/mL，羟氯喹的浓度分别为211.92、104.18 ng/mL，以峰浓度计算RID分别为1.83%、0.56%。

3 讨论

目前，关于人乳汁中羟氯喹浓度测定的方法研究较少，笔者仅查到2篇文献且均为HPLC法[6,13]。而人乳汁中贝他斯汀浓度的测定方法尚未见报道，目前仅见该药在人血浆和尿液中的浓度测定方法报道，均为LC-MS/MS法[14-15]。生物样本检测常用的免疫分析法依赖于商品化试剂盒且可能存在交叉反应，而HPLC法灵敏度较低且需将每种化合物完全分离。考虑到人乳汁中的药物浓度可能非常低且本研究需同时准确定量2种药物，因此本课题组决定采用LC-MS/MS法进行实验，该法不仅灵敏度高、特异性强、快速，还可以同时测定多种药物。

乳汁中成分复杂，含有大量的蛋白质、脂肪、糖类等营养物质，以及盐类、维生素、微量元素等[16]。多种内源性成分可能会干扰待测物色谱峰，影响检测灵敏度；脂肪和蛋白质还易堵塞、损坏色谱柱[17]。因此，为了提高检测灵敏度、准确度、精密度，并防止分析仪器的污染，在进样分析前应尽量去除乳汁中的干扰物质。常用的乳汁样品前处理方法有蛋白沉淀法、液液萃取法、固相萃取法，以及一些新型萃取技术等[17]。本研究采用了简单、快速、低成本的蛋白沉淀法，以甲醇为沉淀剂，两药的提取回收率均在95%以上，且无明显基质效应影响，表明该前处理方法可靠。

在预实验中，本课题组分别对不同流动相组成、色谱柱和洗脱程序进行了考察。结果发现，使用纯水或乙酸铵溶液为流动相A时，氯喹和羟氯喹的色谱峰严重拖尾，而加入0.1%甲酸后，峰形显著改善，故最终采用0.1%甲酸-10 mmol/L乙酸铵溶液（A相）和甲醇（B相）为流动相。

贝他斯汀口服后被迅速吸收，在体内主要以原型存在[18]。本研究报道了贝他斯汀在人乳汁中的浓度，并计算出RID小于10%，可见贝他斯汀在哺乳期使用较为安全。本研究的不足是未同时测定哺乳母亲的血药浓度，无法进行乳汁/血浆比值的分析。不过有研究报道，中国健康成年男性口服10 mg苯磺贝他斯汀片后2 h的血药浓度约为55 ng/mL，12 h后约为5 ng/mL[15]，可估算贝他斯汀乳汁/血浆比值约为0.64～1.14，提示其乳汁浓度与血浆浓度可能相当。由于目前收集到的临床病例数量有限，本课题组尚未建立起贝他斯汀的乳汁药物动力学模型，待积累更多病例后作进一步研究。

本研究测得的乳汁中羟氯喹浓度（104.18～211.92 ng/mL）比其他文献报道的浓度（350～440 ng/mL、0.5～3.7 μg/mL）更低[6,19]。羟氯喹的终末消除半衰期约为32 d（血浆）～50 d（全血），服药6个月后血药浓度逐渐达到稳态[7]，而本例患者采样时为服药第10天，尚未达稳态，因此其乳汁中的药物浓度较文献偏低。据多篇文献报道，无论是羟氯喹的血药浓度[7]，还是其乳药浓度[6]，个体差异均较大。一般情况下，乳汁药物浓度与母亲的血药浓度密切相关，但由于代谢酶、转运体的基因多态性和活性差异可能造成羟氯喹的血药浓度个体差异非常大[20]，从而导致乳药浓度差异也较大。需注意的是，曾有文献报道1例患者以每日2次，每次200 mg口服羟氯喹，其乳汁中药物浓度高达3.7 μg/mL，RID为9.8%，因此建议其避免哺乳[6]。可见，进行羟氯喹的乳药浓度监测对于保障哺乳期母婴安全与合理用药非常关键。羟氯喹口服后可在肝脏中转化为3种活性代谢产物——去乙基氯喹、双去乙基氯喹、去乙基羟氯喹，而羟氯喹及其代谢产物均含有4-氨基喹啉结构，可导致眼毒性、心脏毒性等[21]。本研究未同时测定乳汁中羟氯喹的3种活性代谢产物浓度，也未见相关文献报道，因此，目前人乳汁中是否含有羟氯喹的3种活性代谢产物尚不明确，有待进一步探究。

综上，本研究建立了一种简便、快速、灵敏度高的LC-MS/MS方法用于同时测定人乳汁中贝他斯汀和羟氯喹浓度，可为两药的哺乳期安全性研究提供支持。

参考文献

[1] 吴文格，何秋，詹衡，等. 苯磺贝他斯汀的合成工艺优化[J]. 中国药物化学杂志，2023，33（5）：352-355.
WU W G，HE Q，ZHAN H，et al. Improved synthetic process of bepotastine besilate[J]. Chin J Med Chem，2023，33（5）：352-355.

[2] WILLIAMS J I，GOW J A，KLIER S M，et al. Nonclinical pharmacology，pharmacokinetics，and safety findings for the antihistamine bepotastine besilate[J]. Curr Med Res Opin，2010，26（10）：2329-2338.

[3] 邱洋洋，余红. 羟氯喹在皮肤疾病中应用及安全性研究进展[J]. 医学综述，2019，25（19）：3870-3874，3879.
QIU Y Y，YU H. Application and safety of hydroxychloro-

quine in dermatoses[J]. Med Recapitul, 2019, 25(19): 3870-3874, 3879.

[4] 陈鸿裕, 刘晨美, 曾抗, 等. 羟氯喹在皮肤科应用的系统回顾[J]. 皮肤科学通报, 2021, 38(4): 350-356, 6.
CHEN H Y, LIU C M, ZENG K, et al. Systematic review: application of hydroxychloroquine in dermatology[J]. Dermatol Bull, 2021, 38(4): 350-356, 6.

[5] MOTTA M, TINCANI A, FADEN D, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation[J]. J Perinatol, 2005, 25(2): 86-89.

[6] PENG W X, LIU R J, ZHANG L J, et al. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(11): 1547-1553.

[7] 李倩, 朱坤, 杨善鹏, 等. 人血浆中羟氯喹高效液相色谱测定方法的建立及其应用[J]. 中国药师, 2021, 24(3): 587-591.
LI Q, ZHU K, YANG S P, et al. Establishment and application of a determination method for hydroxychloroquine in human plasma by HPLC[J]. China Pharm, 2021, 24(3): 587-591.

[8] 马莉. 羟氯喹在高原光线性皮肤病治疗中的疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2014, 44(7): 32-33.
MA L. Observation of the therapeutic effect of hydroxychloroquine in the treatment of high-altitude photodermatitis[J] Qinghai Med J, 2014, 44(7): 32-33.

[9] BOONPIYATHAD T, SANGASAPAVILIYA A. Hydroxychloroquine in the treatment of anti-histamine refractory chronic spontaneous urticaria, randomized single-blinded placebo-controlled trial and an open label comparison study[J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2017, 49(5): 220-224.

[10] 余恒毅, 徐艳娇, 向东, 等. LC-MS/MS法同时测定拉考沙胺和吡仑帕奈的血浆药物浓度[J]. 中国药房, 2023, 34(16): 1979-1983.
YU H Y, XU Y J, XIANG D, et al. Simultaneous determination of lacosamide and perampanel concentration in human plasma by LC-MS/MS[J]. China Pharm, 2023, 34(16): 1979-1983.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466-472.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: part Ⅳ[M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Technology Press, 2020: 466-472.

[12] 郑新, 陈宇, 刘伟武, 等. 口服拉贝洛尔母乳药动学的风险评估与哺乳期合理用药[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(19): 2013-2016.
ZHENG X, CHEN Y, LIU W W, et al. Risk assessment of the human milk pharmacokinetics and rational drug use during lactation by taking labetalol orally[J]. Chin J Hosp Pharm, 2018, 38(19): 2013-2016.

[13] NATION R L, HACKETT L P, DUSCI L J, et al. Excretion of hydroxychloroquine in human milk[J]. Br J Clin Pharmacol, 1984, 17(3): 368-369.

[14] 史爱欣, 李可欣, 胡欣. HPLC-MS/MS法测定人血浆及尿液中贝他斯汀浓度及药动学研究[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(12): 2139-2144.
SHI A X, LI K X, HU X. Study on determination of bepotastine in human plasma and urine by HPLC-MS/MS and pharmacokinetics[J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(12): 2139-2144.

[15] SHENTU J Z, ZHOU H L, HU X J, et al. Comparative fasting bioavailability of 2 bepotastine formulations in healthy male Chinese volunteers: an open-label, randomized, single-dose, 2-way crossover study[J]. Clin Ther, 2014, 36(4): 579-585.

[16] INGLE R G, ZENG S, JIANG H D, et al. Current developments of bioanalytical sample preparation techniques in pharmaceuticals[J]. J Pharm Anal, 2022, 12(4): 517-529.

[17] 李宁红, 赵婷慧, 乔蕊, 等. 乳汁中药物浓度测定的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(11): 1163-1170.
LI N H, ZHAO T H, QIAO R, et al. Determination of drug concentration in human milk[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(11): 1163-1170.

[18] CHOI Y K, CHUNG Y H, NAM Y S, et al. UPLC-MS/MS method for determination of bepotastine in human plasma[J]. J Chromatogr Sci, 2014, 52(8): 886-893.

[19] 刘容吉, 张乐嘉, 付强, 等. 高效液相色谱法测定人乳汁中羟氯喹浓度[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 23-26.
LIU R J, ZHANG L J, FU Q, et al. Determination of hydroxychloroquine in human breast milk by HPLC[J]. Clin Med J, 2016, 14(2): 23-26.

[20] GAO B B, TAN T F, CAO X, et al. Relationship of cytochrome P450 gene polymorphisms with blood concentrations of hydroxychloroquine and its metabolites and adverse drug reactions[J]. BMC Med Genomics, 2022, 15(1): 23.

[21] AUSTIN D, JOHN C, HUNT B J, et al. Validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of hydroxychloroquine and metabolites in human whole blood[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(12): 2047-2061.

（收稿日期: 2023-11-07　修回日期: 2024-04-20）
（编辑: 胡晓霖）