

## 使用配备UPLC™的多反射飞行时间质谱仪探索ppb质量精度对代谢物鉴定的影响（B部分）

---

Michael McCullagh, Martin Palmer, David Eatough, Emma Marsden-Edwards, James I. Langridge, Dale Cooper-Shepherd

Waters Corporation

---

### 摘要

本研究在24小时中，使用SELECT SERIES™多反射飞行时间(MRT)质谱仪，通过负离子电喷雾(ES-)模式，对多种治疗药物及其相应代谢物的LC-MS精确质量数测定性能进行了评估。这项评估共检测到1813种代谢物，RMS误差为761 ppb，同时，MS<sup>E</sup>数据非依赖型分析(DIA)碎片离子也达到了ppb级质量精度。

常规分析母离子和碎片离子可获得ppb级的精确质量数，并使用严格的检测后数据处理容差进行代谢物鉴定。在尿液筛查分析中，PPB级质量精度可提高检测到的小分子代谢物鉴定的可信度。

研究中执行了UPLC-MS<sup>E</sup> ES-非靶向DIA分析，采集速率为10 Hz，系统质量分辨率> 200,000 FWHM。在高质量分辨率下具有出色的采集占空比，有助于获得理想的色谱峰保真度，结合ppb级质量精度，确保了共洗脱异构体的观察结果可信度。

使用>200,000 FWHM的系统质量分辨率，观察到的总体ppb级质量精度和精细同位素结构特征有助于鉴定患者尿液样品中存在的三种治疗药物代谢物，其中检出了一些不常报告的代谢物。

### 优势

---

## 大幅提升化合物鉴定可信度并降低误检率

- 提高分析效率
- 母离子和DIA MS<sup>E</sup>碎片离子可达到ppb级常规质量精度
- 精细同位素结构可提供附加标准，有助于提高小分子治疗药物及其代谢物鉴定的可信度
- 系统质量分辨率>200,000 FWHM，可改善复杂生物基质中的分析物检测
- 出色的10 Hz采集占空比可保持色谱峰保真度

---

## 简介

SELECT SERIES MRT (图1) 是一款先进的混合四极杆MRT质谱仪。该系统创新地结合了高质量分辨率(>200,000 FWHM)与ppb级常规分析质量精度，且不受采集速率的影响。高分辨率质谱仪(HRMS)，例如四极杆飞行时间质谱分析仪(Q-ToF)，已经在众多研究领域作为筛查工具广泛应用，如食品与环境分析、天然产物分析、代谢组学研究、临床、法医毒理学，以及代谢物的鉴定等，在这些领域中，所关注的成分往往存在于复杂的基质中。

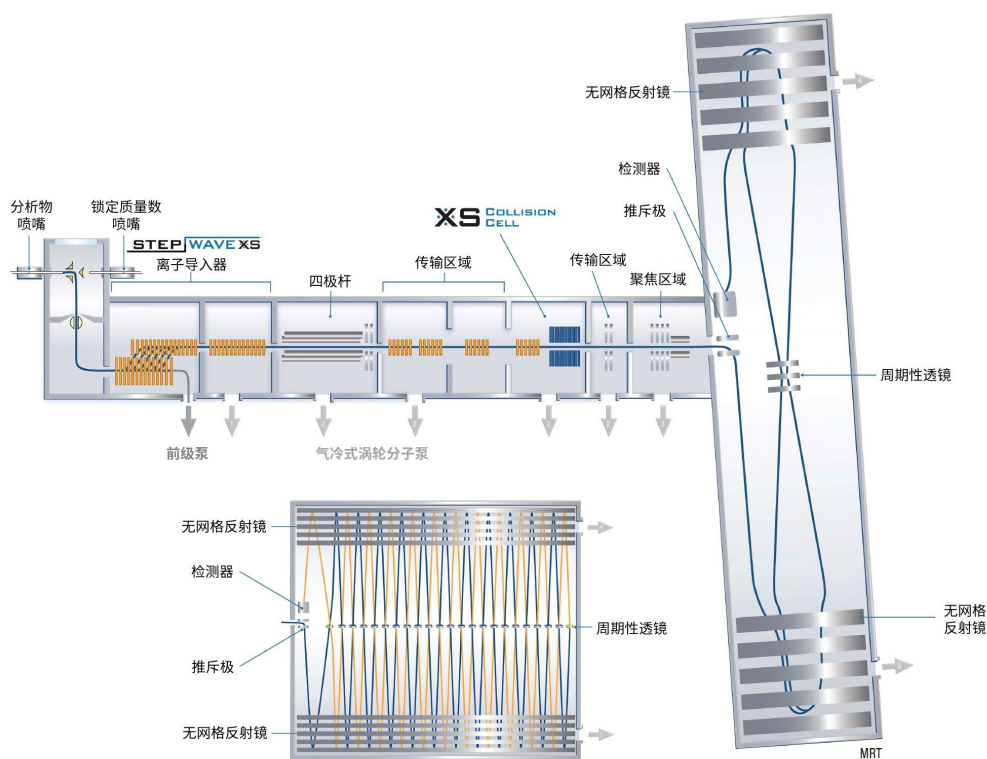


图1.SELECT SERIES MRT仪器构造示意图

使用靶向采集方法筛查的化合物数量通常有限，并且需要依赖参比标准品生成MS特征谱库；靶向分析策略不会为未知物生成质谱数据。使用质谱库数据库（包含数十到数千条数据库条目）结合保留时间、分子式（精确质量数）和预期子离子，通过非靶标采集策略筛查已知分析物。随后，可以应用适当的数据处理筛选条件来确定样品中是否存在相应的化合物，并降低由于数千种分析物检测而产生的误检率<sup>1</sup>。尽管无偏差数据采集存在分析上的挑战，但对于实现完整样品表征非常必要，并且在此过程中可以同时鉴定已知和未知物质。

利用无偏差数据采集策略（如DIA），可以采集所有母离子和碎片离子，有助于获得整个样品组成的代表性谱图。虽然DIA MS<sup>E</sup>采集的选择性不如MS/MS或DDA策略，但MRT系统的分辨率高于200,000 FWHM，可提高MS<sup>E</sup>特异性<sup>2</sup>。高质量分辨率可提高分析复杂基质中分析物的离子选择性，进而提高质量精度和可检测性，从而提高分析物鉴定的可信度。碎片离子与共洗脱的同量异位基质组分能够实现质量分离。因此，观察到保留时间对齐的母离子/碎片离子具有较高的质量精度，便于可靠的CID谱图解析。由于获得了ppb级高质量精度数据，可能生成的元素成分数量有所减少，从而提高了分析物鉴定的可信度。MRT常规分析的ppb级质量精度性能可带来高质量的质谱数据，为非靶向筛查工作流程中生成的分析物元素成分提供了较高的可信度。在涉及小分子的研究中（例如代谢物鉴

定)，质量精度特异性的增加，配合精细的同位素结构，能够提高鉴定的确定性。

此前已有研究通过ES+代谢物鉴定工作流程，将Ultra Performance LC™与SELECT SERIES MRT（系统分辨率 >200,000 FWHM）联用，对一名健康志愿者的尿样进行了非靶向筛查。[沃特世应用纪要：[720007896](#), 2023年4月]鉴定了萘普生、痛痉宁、对乙酰氨基酚治疗药物及其代谢物。为了阐明质量分辨率性能的全面优势，本文展示了一项ES-非靶向尿液筛查的对比性研究。

---

## 实验

### 样品描述

按10:1比例稀释（水）的人尿液样品

痛痉宁剂量：2 × 200 mg片剂。

对乙酰氨基酚剂量：2 × 500 mg片剂。

萘普生剂量：1 × 500 mg片剂。

采样时间点：给药后0、2、4和6小时

### 液相色谱条件

液相色谱系统：	Waters™ ACQUITY UPLC I-Class Premier色谱系统
色谱柱：	ACQUITY UPLC HSS T3 C <sub>18</sub> 色谱柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm)
柱温：	40 °C
样品温度：	4 °C
进样体积：	5 μL
流速：	0.5 mL/min

流动相A: 水 (含0.1%甲酸, v/v)

流动相B: 乙腈 (含0.1%甲酸, v/v)

## 梯度表

时间 (min)	流速 (mL/min)	%A	%B	曲线
0.0	0.5 mL/min	99	1	初始
1.0	0.5 mL/min	99	1	6
3.0	0.5 mL/min	85	15	6
6.0	0.5 mL/min	50	50	6
9.0	0.5 mL/min	5	95	6
10.0	0.5 mL/min	5	95	6
10.1	0.5 mL/min	99	1	6
12.0	0.5 mL/min	99	1	6

## MS条件

采集: ES-

毛细管电压: 1 kV

脱溶剂气温度: 500 °C

离子源温度: 120 °C

锥孔电压: 20 V

MS<sup>E</sup>碰撞能量梯度: 15-45 eV

质量范围: *m/z* 50-2400

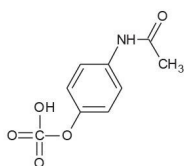
采集速率:

10 Hz

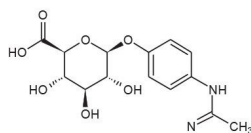
采集/处理软件:

MassLynx v4.2 SCN1026和  
waters\_connect™ 3.1.0.243

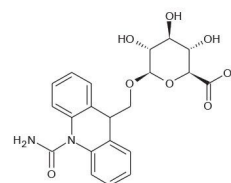
## 结果与讨论



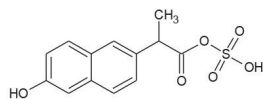
对乙酰氨基酚硫酸盐



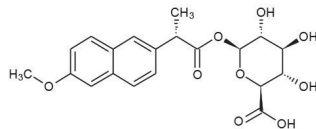
对乙酰氨基酚葡萄糖苷酸



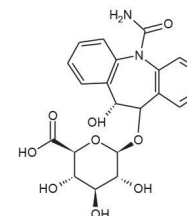
9-羟甲基-10-氨基吡啶-O-葡萄糖苷酸



去甲基萘普生硫酸盐



去甲基萘普生葡萄糖苷酸



10,11-二氢-10,11-二羟基痛痉宁葡萄糖苷酸

图2.使用代谢物鉴定工作流程,通过UPLC-MS<sup>E</sup> ES-筛查,鉴定人尿液中治疗药物对乙酰氨基酚、痛痉宁和萘普生的代谢物的结果示例。

2008年FDA MIST指南的发布,引发了制药行业对鉴定、定量分析代谢物并提高代谢物覆盖率实验策略的重大变革<sup>4</sup>。对于制药发现和开发中研究的候选药物,在代谢过程中形成反应性和潜在毒性代谢物是一个不断存在的挑战。例如,与药物毒性的关联酰基或酯基葡萄糖醛酸化的形成,导致出现药物召回的情况<sup>5</sup>。代谢物鉴定是药物开发过程中的重要一环,需要研究药物分子的代谢归趋。开展高效的临床/非临床研究非常必要,以便明确地鉴定生物转化。需要具有高特异性的质谱技术进行结构表征。本文介绍了ACQUITY超高效液相色谱与SELECT SERIES MRT组成的联用系统在药物代谢物LC-MS分析中的应用。研究使用代谢物鉴定工作流程和LC-MS(分辨率> 200,000

FWHM) 对一名健康志愿者的尿样进行了筛查, 目的是鉴定治疗药物及其代谢物。UPLC-MS<sup>E</sup> ES+和UPLC-MS<sup>E</sup> ES-筛查为表征已知和未知物提供了一种全面的分析途径。

在一名健康志愿者的LC-MS尿液筛查中, 给药后2小时、4小时和6小时的时程点样品中均鉴定出治疗药物: 对乙酰氨基酚(镇痛药)、萘普生(非甾体抗炎药)和痛痉宁(抗惊厥药)。图2展示了通过UPLC ES-鉴定出的代谢物示例, 图3展示了通过MRT-LC-MS ES-在10 Hz下分析具有生物复杂性的人尿液样品获得的复杂色谱示例。以痛痉宁-N-葡萄糖苷酸的提取质量色谱图为例, 在宽度为3.6秒的基峰上共获得19个数据点。相应的连续质谱图如图3 (II)所示, 其中, 在 $m/z$  411处获得的质量分辨率 $>189,000$  FWHM。数据表明, UPLC ES- DIA分析可以在整个质量范围内进行, 其中, 在低 $m/z$ 处, 占空比不受保持高质量分辨率的影响, 仍能保持色谱保真度。

虽然对于本文中讨论的治疗药物, 更倾向于ES+电离, 但在进行ES+和ES-代谢物筛查分析时, 使用ES-可以确认和发现更多的代谢物。除了提高电离效率外(例如用于II相葡萄糖苷酸和硫酸盐偶联物), 更重要的是, 在能够获得ES+和ES-的ppb级常规质量精度的情况下, 还提高了鉴定结果的可信度。如表1所示, 在24小时内人尿液的时程点样品重复分析中, 获得了对乙酰氨基酚硫酸盐(882 ppb)、乙酰半胱氨酸对乙酰氨基酚(740 ppb)和对乙酰氨基酚葡萄糖苷酸(773 ppb)的RMS质量数测量误差。总体而言, 对于表1中显示的代谢物( $m/z$  150~ $m/z$  427的小分子), 获得的RMS误差为761 ppb(检测N=1813)。

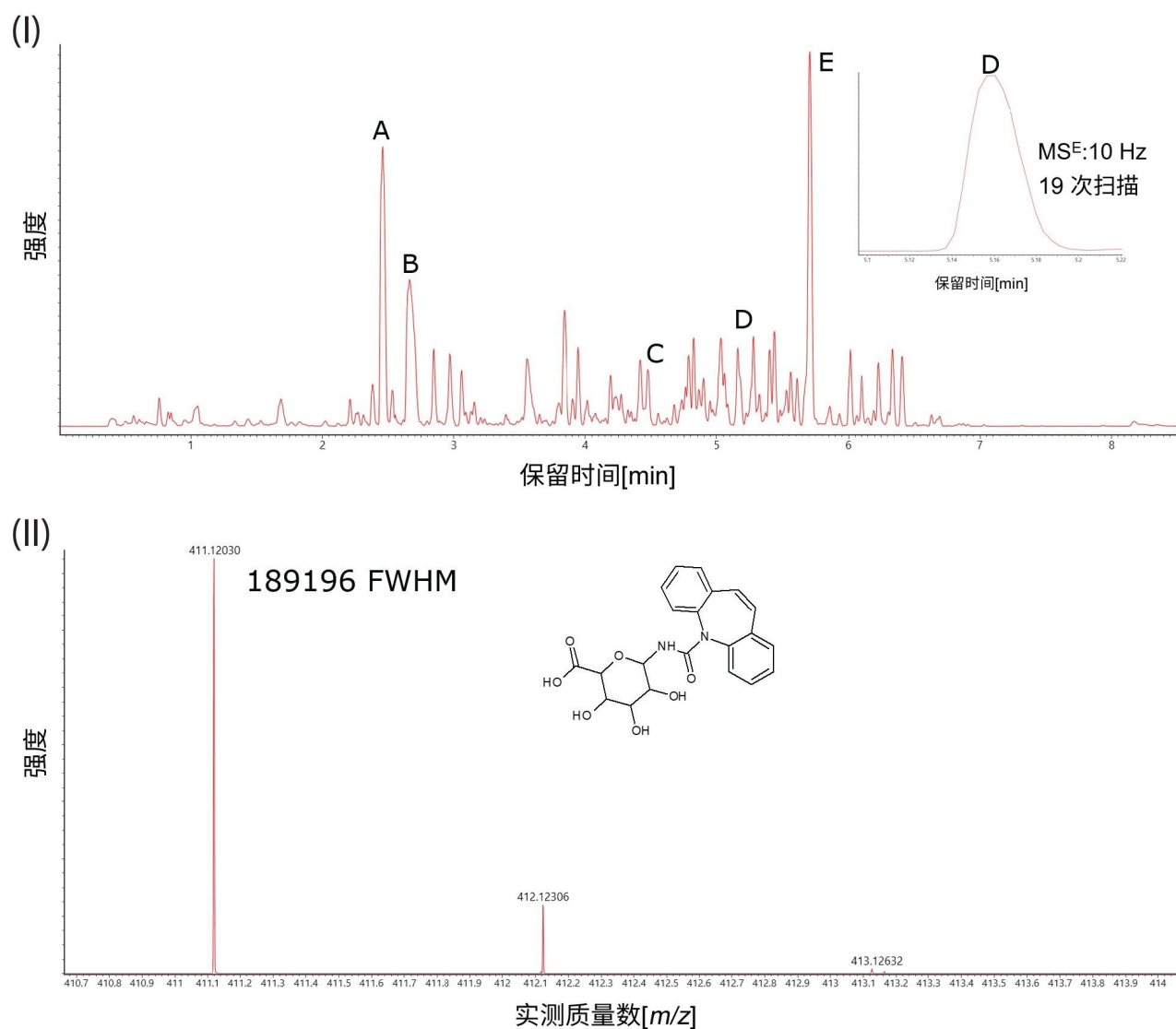


图3.I) 健康志愿者尿液中鉴别出的治疗性异生物质及代谢物分析中的MRT-LC-MS ES-扩展基峰离子色谱图。a) 对乙酰氨基酚葡萄糖苷酸, b) 对乙酰氨基酚硫酸盐、c) 痛痉宁-O-葡萄糖苷酸、d) 痛痉宁-N-葡萄糖苷酸和e) 萘普生葡萄糖苷酸。插图为痛痉宁-N-葡萄糖苷酸提取质量色谱图的放大图。II) 痛痉宁-N-葡萄糖苷酸的 $m/z$  411  $[M-H]^-$ 质谱图。

使用MS<sup>E</sup>生成DIA碎片离子, 并从基质干扰物中分离, 这进一步增强了治疗药物异生物质和代谢物鉴定的可信度。在图4中, 以[对乙酰氨基酚硫酸盐-H]<sup>-</sup>为例, 展示了10 Hz UPLC MRT ES-下获得的母离子和碎片离子谱图, 测量误差在-58 ppb ( $m/z$  150)~28 ppb ( $m/z$  230)之间。对于 $m/z$  80的碎片离子, 质量精度低于1 ppm, 分别在10 Hz下实现了质量分辨率> 115,000 FWHM。除了母离子/碎片离子达到ppb级常规质量精度以外, 特征性的精细同位



素结构也提供了附加鉴定标准，例如对乙酰氨基酚硫酸盐的[M-H]<sup>-</sup> A+1和A+2同位素（参见图4 (II)）。

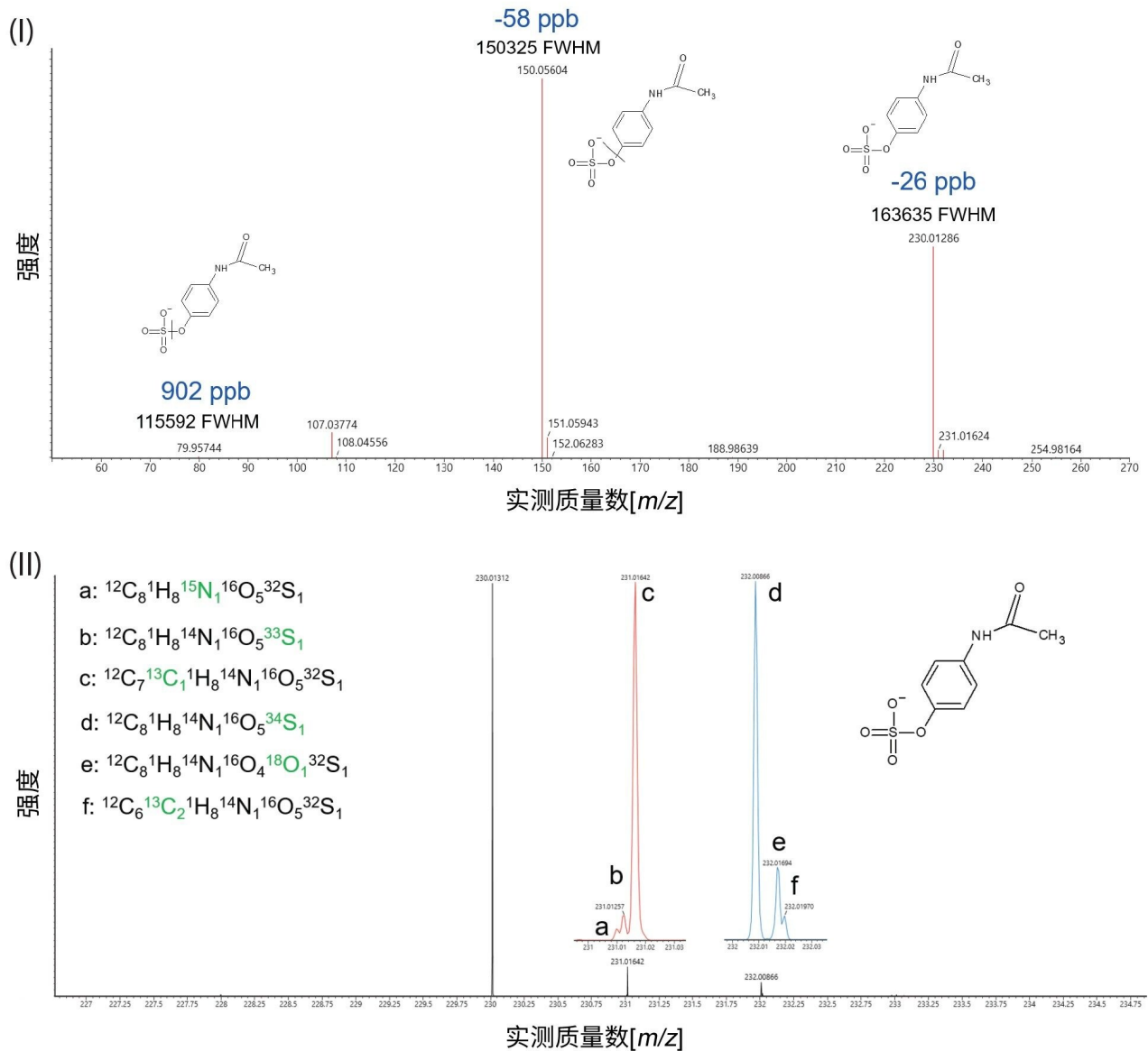


图4.I) 在10 Hz UPLC MRT ES-下获得的[对乙酰氨基酚硫酸盐-H]<sup>-</sup>母离子和碎片离子谱图。II) 在10 Hz UPLC MRT ES-下获得的[对乙酰氨基酚硫酸盐-H]<sup>-</sup>确证精细同位素结构。

在萘普生的研究中，使用ES+进行色谱峰形表征，在 $t_r = 5.59$ 、 $5.69/5.73$ （共洗脱）和 $5.86$ 分钟处，观察到 $1-\beta\text{-O}$ 和 $2,3,4\text{-O}$ 异构体酰基葡萄糖苷酸ES+ [M+Na]<sup>+</sup>物质，相应的[M-H]<sup>-</sup>物质以ppb级常规质量精度检出，进一步增强了

鉴定的可信度<sup>6,7</sup>。对于这些物质，由于ES-电离效率的提高，我们在5.95分钟处成功鉴定出另外一种萘普生酰基葡萄糖醛酸异构体，RMS质量数测量误差为744 ppb。此外，观察到碎片离子达到了ppb级质量精度，也进一步增强了对未知异构体鉴定的确定性（参见图5）。

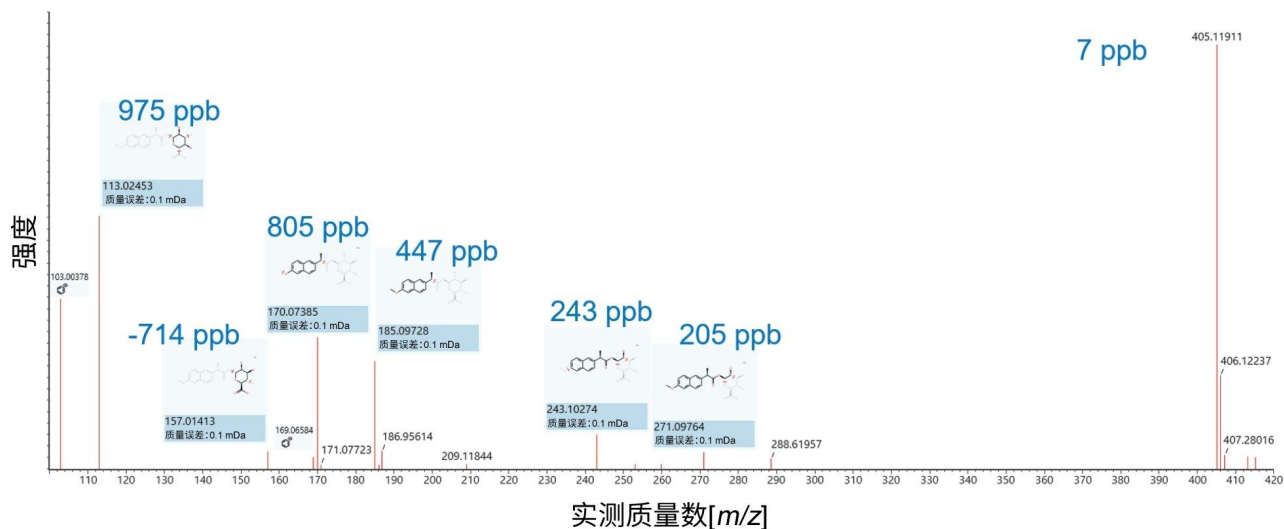


图5.[萘普生葡萄糖苷酸-H]<sup>-</sup>在10 Hz UPLC MRT ES-下获得的母离子和碎片离子谱图。

在 $t_r$  4.83 分钟处检测到与ES+ [M+Na]<sup>+</sup>对应的去甲基萘普生葡萄糖苷酸[M-H]<sup>-</sup>物质，并且母离子RMS质量数测量误差为950 ppb，因此确认了该鉴定结果。已有研究报道，口服萘普生及其代谢物中有95%（其中85%为萘普生葡萄糖苷酸或6-O-去甲基萘普生葡萄糖苷酸）可通过尿液回收<sup>8</sup>。由于没有游离的萘普生羟基基团，因此未观察到萘普生的硫酸化反应。虽然不常报道，但研究中观察到6-O-去甲基萘普生发生了硫酸化。该反应占据了剂量的11%，在 $t_r$  4.75分钟处鉴定出去甲基萘普生硫酸盐([M-H]<sup>-</sup> m/z 295)，其中，质量精度为21 ppb（参见图6 (I)）<sup>9</sup>。代谢物的鉴定具有很高的可信度，其中已确定m/z 171 m/z (261 ppb)和m/z 143 (28 ppb)处的子离子。此外，特征性精细同位素结构还提供了另一个鉴定标准（参见图6 (III)）<sup>10,11</sup>。在图6所示的DIA碎片离子谱图中，观察到一个m/z 331处的峰，该峰也具有精细的同位素结构，指示含有硫的元素组成（参见图6 (III)）。通过ES-代谢物鉴定工作流程，确定观察到的痛痉宁II相磺酸化生物转化产物。此类代谢物也不常报道，但在 $t_r$  4.75分钟处，观察到了母离子(m/z 331 (68 ppb))和碎片离子(m/z 251 (216 ppb)/m/z 208 (68 ppb))<sup>12-16</sup>。而获得的可重现、ppb级常规质量精度母离子和碎片离子谱图，则进一步支持了羟基硫酸盐痛痉宁II代谢物的鉴定推断。从图6可以看出，使用具有亚ppm级质量精度的DIA时，去甲基萘普生硫酸盐和痛痉宁II羟基硫酸盐各自的碎片离子之间存在相关性，表明使用DIA采集策略获得了高度特异性的数据。

最后，观察到的时程响应曲线指示了真正的生物转化，其中观察到的生物转化物质在时程点T0处未被检测到，或者它们呈现出与分析的后续时程点相比不同的响应。为评估ES-分析的稳定性和质量精度，我们执行了一系列实验，包括重复进样溶剂空白(N=3)，以及给药后时程点0、2、4和6小时，连续24小时内重复分析数据集。在图7中，我们通过鉴定出的治疗性异生物质对乙酰氨基酚、痛痉宁-O-葡糖苷酸和萘普生的代谢趋势图展示了分析的重现性。

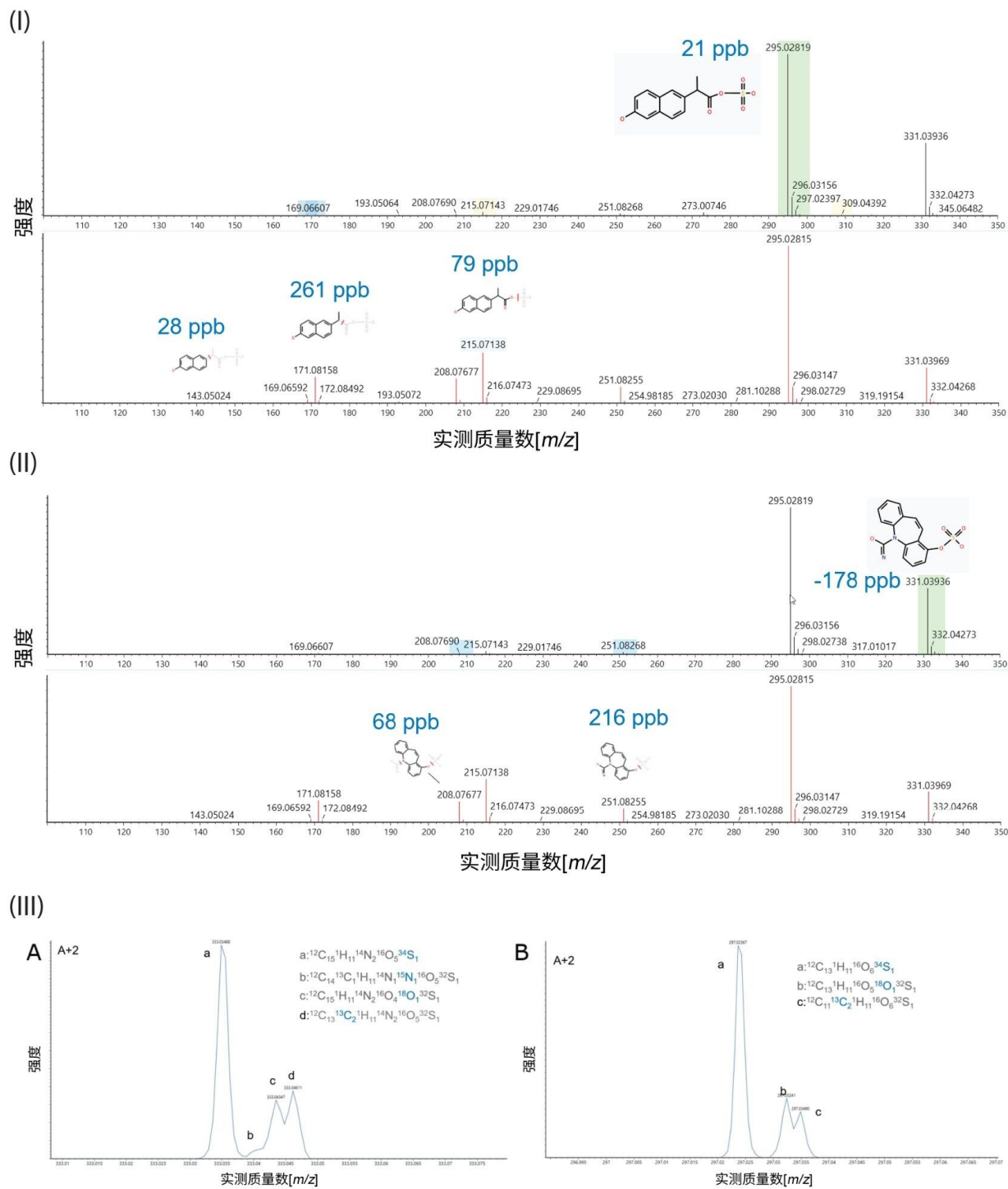


图6.ES-非数据依赖型分析获得的母离子和碎片离子谱图，展示了共洗脱的 I) [去甲基萘普生硫酸盐-H]<sup>-</sup>和 II) [痛症

宁-O-硫酸盐-HJ<sup>-</sup>。III) 通过10 Hz UPLC MRT ES-确认获得的 (A) 痛痉宁-O-硫酸盐<sup>-</sup>和 (B) 去甲基萘普生硫酸盐的 A+2精细同位素结构。

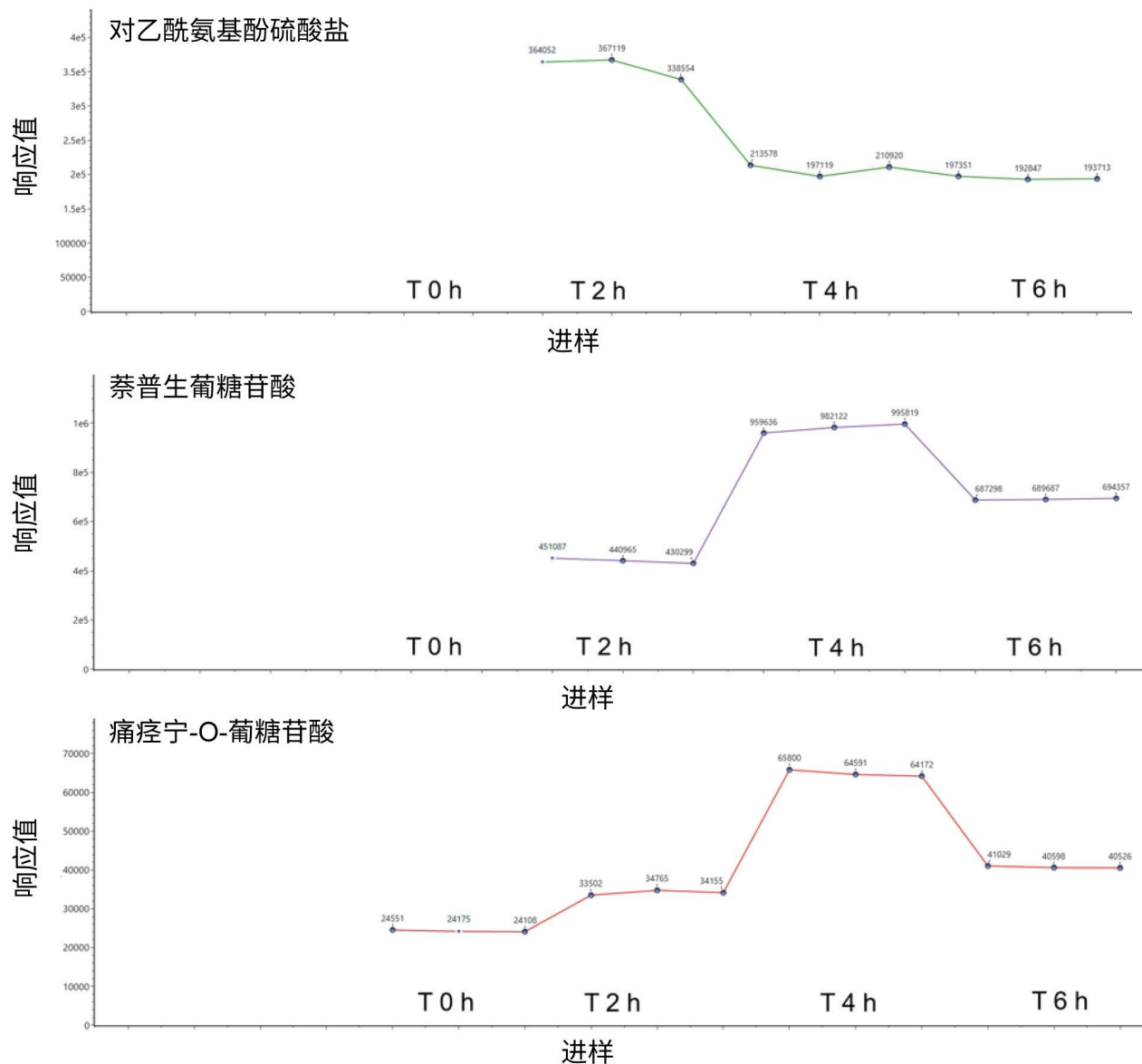


图7.通过代谢物鉴定工作流程鉴定人尿液样品中的治疗药物代谢物，在10 Hz UPLC MRT ES-下获得的代谢响应趋势图（给药后时程点0、2、4和6小时）。

治疗性异生物物质/代谢物	加合物	<i>m/z</i>	RMS 误差(ppb)	保留时间 (t <sub>r</sub> )/min
对乙酰氨基酚硫酸盐	[M-H] <sup>-</sup>	230.01287	882	2.72
对乙酰氨基酚葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	326.08814	773	2.40
对乙酰氨基酚乙酰半胱氨酸	[M-H] <sup>-</sup>	311.07072	740	3.53
对乙酰氨基酚硫酸盐	[M-H] <sup>-</sup>	230.01287	928	2.55
10,11-二羟基痛痉宁葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	443.10960	585	4.32
痛痉宁-N-葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	411.11977	719	5.16
痛痉宁-10,11-环氧化物-N-葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	427.11469	716	4.73
羟基9-羟甲基-10-氨基甲酰吡啶-O-葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	445.12525	654	4.02
10,11-二氢-10,11-二羟基痛痉宁葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	445.12525	709	4.42
9-羟甲基-10-氨基甲酰吡啶-O-葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	429.13034	664	5.03
痛痉宁-O-葡萄糖苷酸1	[M-H] <sup>-</sup>	427.11469	745	4.18
痛痉宁-O-葡萄糖苷酸2	[M-H] <sup>-</sup>	427.11469	687	4.24
痛痉宁-O-葡萄糖苷酸3	[M-H] <sup>-</sup>	427.11469	641	4.47
痛痉宁-O-葡萄糖苷酸4	[M-H] <sup>-</sup>	427.11469	791	4.88
痛痉宁羟基硫酸盐1	[M-H] <sup>-</sup>	331.03942	784	4.62
痛痉宁羟基硫酸盐2	[M-H] <sup>-</sup>	331.03942	814	4.75
痛痉宁羟基硫酸盐3	[M-H] <sup>-</sup>	331.03942	865	5.24
萘普生葡萄糖苷酸1	[M-H] <sup>-</sup>	405.11911	663	5.59
萘普生葡萄糖苷酸2/3*	[M-H] <sup>-</sup>	405.11911	540	5.68/5.73
萘普生葡萄糖苷酸4	[M-H] <sup>-</sup>	405.11911	734	5.85
萘普生葡萄糖苷酸5	[M-H] <sup>-</sup>	405.11911	744	5.95
去甲基萘普生葡萄糖苷酸	[M-H] <sup>-</sup>	391.10346	950	4.83
去甲基萘普生硫酸盐	[M-H] <sup>-</sup>	295.02818	866	4.75

表1.使用UPLC ES-在24小时内执行分析获得的治疗性异生物物质和代谢物检测的RMS精确质量数测量值。

## 结论

在10 Hz的频率下使用LC-MS负离子电喷雾进行复杂的尿液非靶向筛查分析时，母离子和碎片离子可达到ppb级常规质量精度，系统分辨率超过200,000 FWHM。在24小时内达到RMS 754 ppb级质量精度，因此能够可靠地鉴定

志愿者尿样中治疗药物组合的主要和次要代谢物。总体而言，本研究所展示的高分辨率ppb级质量数测定性能减少了小分子鉴定中测得的潜在元素成分数量，对于处理已知物和未知物非常有利。在萘普生的示例研究中，尽管没有全部完全分离所有物质，但仍可鉴定出五种O-葡萄糖苷酸，第五种物质的确认得益于在10 Hz占空比下保持的异构体色谱保真度。结合母离子/碎片离子的ppb级质量精度，增加了信息学代谢物工作流程任务的可信度。在这项复杂的分析中，精细同位素结构被证明是一种非常重要的附加鉴定标准，研究中将采集到的特征性同位素谱图与理论谱图进行了比较。精细同位素结构增加了代谢物鉴定的可信度，例如与磺酸盐羟基痛痉宁生物转化物质共洗脱的II相代谢物去甲基萘普生硫酸盐的鉴定结果。这些鉴定示例表明，数据质量与信息学解决方案输出之间存在相互依赖关系，DIA母离子和碎片离子的ppb级质量数测量，为非靶向分析采集策略提供了高度的特异性。在药物发现和开发过程中，更高的质量分辨率带来的创新质量数测量方法有助于提高信息学输出和研究效率。高分辨率质谱技术有助于实施更严格的信息学数据处理筛选条件，提高了原药、代谢物母离子、预期碎片离子和模拟碎片离子的鉴定可信度。

10 Hz UPLC-MRT-MS<sup>F</sup>在代谢物鉴定工作流程中展示出了ppb级的质量精度性能，其占空比有助于维持色谱保真度和ppb级常规质量精度，在许多小分子应用领域中提高了鉴定的可信度<sup>17-19</sup>。

---

## 参考资料

1. Schymanski EL, Jeon J, Gulde R, Fenner K, Ruff M, Singer HP, Hollender J. Identifying Small Molecules via High Resolution Mass Spectrometry: Communicating Confidence. *Environ.Sci.Technol.* 2014, 48 (4), 2097–2098.
2. Cooper-Shepherd DA, Wildgoose J, Kozlov B, Johnson WJ, Tyldesley-Worster R, Palmer ME, Hoyes JB, McCullagh M, Jones E, Tonge R, Marsden-Edwards E, Nixon P, Verenchikov A, Langridge JI. Novel Hybrid Quadrupole-Multireflecting Time-of-Flight Mass Spectrometry System. *J Am Soc Mass Spectrom* .2023 Feb 1;34(2):264–272.
3. McCullagh M, Palmer M, Marsden-Edwards E, Cooper-Shepherd D和James Langridge, 使用配备UPLC™的多反射飞行时间质谱仪探索ppb质量精度对代谢物鉴定的影响（A部分），沃特世应用纪要，[720007896ZH](#)，2023年4月。
4. FDA, US. "Guidance for industry: safety testing of drug metabolites." *Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, USA* (2008).

5. Bradshaw PR, Athersuch TJ, Stachulski AV, Wilson ID. Acyl glucuronide reactivity in perspective, *Drug Discovery Today*, Volume 25, Issue 9, 2020, Pages 1639–1650.
6. Mortensen RW, Corcoran O, Cornett C, Sidelmann UG, Troke J, Lindon JC, Nicholson JK, Hansen SH. LC-1H NMR used for determination of the elution order of S-naproxen glucuronide isomers in two isocratic reversed-phase LC-systems. *J Pharm Biomed Anal.* 2001 Jan;24(3):477–85.
7. Higton D, Wilson ID, Vissers JPC, Plumb RS. An automated method to study the rapid intramolecular transacylation of drug acyl glucuronides using Cyclic Ion Mobility Spectrometry-Mass Spectrometry Waters Corporation Poster: [PSTR135089718 <https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/2021asms\\_higton\\_acylglucuronide.pdf>](https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/2021asms_higton_acylglucuronide.pdf).
8. Falany CN, Ström P, Swedmark S. Sulphation of o-desmethylnaproxen and related compounds by human cytosolic sulfotransferases. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Dec;60(6):632–40.
9. Kiang CH, Lee C, Kushinsky S. Isolation and identification of 6-desmethylnaproxen sulfate as a new metabolite of naproxen in human plasma. *Drug Metab Dispos* 1989; 17: 43–8.
10. Nagao T, Yukihiro D, Fujimura Y, et al. Power of isotopic fine structure for unambiguous determination of metabolite elemental compositions: in silico evaluation and metabolomic application. *Anal Chim Acta.* 2014;813:70–76.
11. Ipsen A. Efficient calculation of exact fine structure isotope patterns via the multidimensional Fourier transform. *Anal Chem.* 2014;86(11):5316–5322.
12. Lertratanakoon K and Horning M G. Metabolism of carbamazepine. *Drug Metabolism and Disposition* January 1982, 10 (1) 1–10.
13. Bahlmann A, Brack W, Schneider RJ, Krauss M. Carbamazepine and its metabolites in wastewater: Analytical pitfalls and occurrence in Germany and Portugal. *Water Res.* 2014 Jun 15;57:104–14. doi: 10.1016/j.watres.2014.03.022. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24704908.
14. Richter WJ, Kriemler P, Faigle JW. (1978). Newer Aspects of the Biotransformation of Carbamazepine: Structural Characterization of Highly Polar Metabolites. In: Frigerio, A. (eds) *Recent Developments in Mass Spectrometry in Biochemistry and Medicine*. Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3991-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-3991-5_1)



15. Russell JL, Spiller HA, Baker DD. Markedly elevated carbamazepine-10,11-epoxide/carbamazepine ratio in a fatal carbamazepine ingestion, *Case Rep. Med.* 2015 (2015), 369707.
16. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzalez FJ, Levy R, Human liver carbamazepine metabolism: Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation, *Biochemical Pharmacology*, Volume 47, Issue 11, 1994, Pages 1969–1979, ISSN 0006–2952.
17. Batucan NSP, Tremblay LA, Northcott GL, Matthaei CD. Medicating the environment? A critical review on the risks of carbamazepine, diclofenac and ibuprofen to aquatic organisms, *Environmental Advances*, Volume 7, 2022, 100164.
18. Gago-Ferrero p, Bletsou AA, Damalas DE, Aalizadeh R, Alygizakis NA, Singer HP, Hollender J, Thomaidis NS. Wide-scope target screening of >2000 emerging contaminants in wastewater samples with UPLC-Q-ToF-HRMS/MS and smart evaluation of its performance through the validation of 195 selected representative analytes. *Journal of Hazardous Materials*, Volume 387, 2020, 121712.
19. Carere M, Polesello S, Kase R, Gawlik BM. (2015). The Emerging Contaminants in the Context of the EU Water Framework Directive. In: Petrovic M, Sabater S, Elosegi A, Barceló, D. (eds) *Emerging Contaminants in River Ecosystems. The Handbook of Environmental Chemistry*, vol 46. *Springer, Cham*.

---

## 特色产品

[ACQUITY UPLC I-Class PLUS系统 <https://www.waters.com/134613317>](https://www.waters.com/134613317)

[SELECT SERIES MRT <https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135082877>](https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135082877)

[MassLynx MS软件 <https://www.waters.com/513662>](https://www.waters.com/513662)

[waters\\_connect <https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135040165>](https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135040165)

720007889ZH, 2023年4月



© 2023 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[使用条款](#) [隐私](#) [商标](#) [招聘](#) [危险化学品生产经营许可证](#) [Cookie](#) [Cookie设置](#)

[沪ICP备06003546号-2](#) [京公网安备 31011502007476号](#)