相對於尿液或血液，採集唾液檢體以篩檢濫用藥物相對快速簡便且不具侵入性，不需專業技能即可操作，採樣時亦可在現場監控，因此也減少檢體被摻假、掉包的情形。唾液中的藥物為由血液分佈而來，亦較能反應採樣當時體內血液之藥物濃度。上述優點使唾液作為濫用藥物篩檢的實用性逐漸受到重視。

液相層析/質譜/質譜儀不需化學衍生即可游離極性且低揮發性的化合物，使其在藥物檢測上受到注目。極致液相層析（ultra-high performance liquid chromatography，UHPLC）技術的出現，更大幅縮短了液相層析時間且提升了分析靈敏度。本研究開發並驗證以電灑游離（ESI）及大氣壓光游離（APPI）作為質譜儀的游離源，搭配極致液相層析與同位素稀釋技術精確定量唾液中七種鴉片類與代謝物、十二種安非他命類、五種氟硝西泮/愷他命和其代謝物、五種古柯與代謝物及兩種 5-羥色胺類迷幻藥等共 31 種化合物之檢驗方法。

本研究以兩倍體積去離子蒸餾水（Milli-Q water）稀釋 120 μL 唾液之後，添加穩定同位素標定內對照標準品，並以 14,800 rpm（16,162 ×g）高速離心 20 分鐘，沉澱蛋白質等大分子物質，離心後即上機分析，大幅減少一般進行固相萃取耗費的人力、時間與耗材。本研究的前處理方式之基質於 ESI+對大多數分析物的離子抑制效應約在-28%至 78%之間，於 APPI+則約在 40%至 100%之間，而前處理回收率約為 83%至 108%。

本研究之方法於ESI+之最低可檢濃度範圍約為0.003–0.39 ng/mL；方法最低可定量濃度範圍為0.011–1.29 ng/mL。實驗亦利用ESI+測試三種不同添加濃度之定量準確度與精密性，其測試濃度範圍從0.6 ng/mL至540 ng/mL；定量誤差範圍大多<15%，相對標準偏差（RSD）則大多低於14.7%。儀器穩定性方面，利用ESI+同日檢測的RSD約在0.6–13.9%之間；異日檢測的RSD則約在0.6–14.0%之間。

本研究另外開發以 micro-elution plates（Oasis MCX）進行極低沖提體積的固相萃取方法。經過 micro-elution plates 處理後分析物之基質效應在 ESI 上皆小於

10%，大多數分析物在 APPI 上之基質效應也低於 20%；micro-elution plates 處理之回收率則約為 59%到 86%。所有分析物在 ESI 上之最低可檢濃度皆低於 0.91 ng/mL（最低可定量濃度限皆小於 3.02 ng/mL），在 APPI 上分析物之最低可檢濃度則介於 0.009–1.29 ng/mL 之間（最低可定量濃度介於 0.032 ng/mL 至 4.31 ng/mL）。本方法利用 ESI 之定量準確度與精密度方面，大多數分析物之誤差小於 25%，相對標準偏差則多小於 16%。

本研究採用 Ascentis Express RP-amide 管柱進行部分實驗，其內部填充的靜相為利用熔融核（fused-core）技術，其實心顆粒之外層包覆有孔殼層（porous-shell）的吸附劑。本研究發現在使用該管柱分析時可達與一般粒徑小於 2 μm（sub-2 μm）之 UHPLC 管柱相同的層析時間（9 分鐘）與優異的分離效能，且在相同層析條件下管柱背壓不到 sub-2 μm UHPLC 管柱的一半（僅 4,000 psi），因此相當適合在傳統 HPLC 系統下操作，即能達到 UHPLC 之效能。

本研究亦測試了某廠商販售宣稱與一般唾液具有相同性質之人工唾液，觀察其與真實唾液是否具有相同的基質效應或回收率，評估其作為替代真實唾液進行研究的合適性。與真實空白唾液樣本相比，人工唾液之黏滯性較低，加上其對分析物無論在 ESI 或是 APPI 游離源造成之基質效應皆比真實唾液明顯許多，因此可能並不適合作為真實空白唾液之替代品進行研究。

本研究將唾液樣本前處理方式簡化至稀釋、離心而後過濾，縮短了以往極為耗時的前處理工作。另一方法為使用 micro-elution plates 可同時萃取 96 個唾液樣本，相較於傳統固相萃取管（SPE cartridges）亦節省了萃取後揮發與回溶的時間，大幅提升樣本前處理速度的同時亦可有效降低基質效應。同位素稀釋技術的運用則可大幅降低在前處理過程中分析變異以及分析物訊號受基質不同程度影響造成的定量不確定性。本研究利用極致液相層析只需 9 分鐘即可完成 31 項分析物的定性與定量（包含管柱再平衡時間），不但大幅縮短儀器分析所需時間，同時也因層析波峰變窄而改善訊雜比，大幅提升檢測的靈敏度（多數分析物於 UHPLC

管柱之靈敏度較於使用 HPLC 管柱時高二至五倍)，因此非常適合需於短時間內分析數量龐大且藥物濃度低的唾液檢體，以監測藥物濫用的趨勢或用於檢測目標族群之使用情形。

關鍵字：極致液相層析/質譜/質譜儀、同位素稀釋技術、電灑游離、基質效應、大氣壓光游離，濫用藥物