

串联质谱用于 β - 内酰胺酶抑制剂复方制剂治疗药物监测研究

LCMSMS-1032

摘要：联合用药主要是为了增加药物的疗效或为了减轻药物的毒副作用，但是有时也可能产生相反的结果。 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂是临床治疗 β -内酰胺酶细菌感染的重要选择。本研究使用岛津液质联用系统建立了危重细菌感染患者血浆中 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂中头孢他啶/阿维巴坦，哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦同时测定方法，使用内标、标准品及质控品进行了方法的线性、准确度及精密度的考察。该方法前处理简便，分析速度快，灵敏度高，专属性强，可用于 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂治疗药物监测。

关键词：联合用药 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂 串联质谱 治疗药物监测

技术特点：

- ❖ 实现一针法同时分析 3 种 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂中 6 种药物。
- ❖ 分析速度快，3.5 min 即可完成一针分析。

联合用药 (Concomitant drugs) 是指为了达到治疗目的而采用的两种或两种以上药物同时或先后应用，其结果主要是为了增加药物的疗效或为了减轻药物的毒副作用，但是有时也可能产生相反的结果。革兰阴性菌及少数革兰阳性菌对 β -内酰胺类抗生素耐药的最重要机制是产生各种 β -内酰胺酶。 β -内酰胺酶抑制剂能够抑制部分 β -内酰胺酶，避免 β -内酰胺类抗生素被水解而失活。因此， β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂 (简称 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂) 是临床治疗 β -内酰胺酶细菌感染的重要选择。我国临床使用的 β -内酰胺酶抑制剂复

方制剂的种类和规格繁多，临床工作者对该类制剂的特点了解参差不齐，临床不合理使用问题比较突出。对 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂用药危重细菌感染患者进行治疗药物监测至关重要。临床上，常用的 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂有头孢他啶/阿维巴坦，哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦。

本文使用临床质谱 LCMS-8050 CL，建立了危重细菌感染患者血浆中头孢他啶/阿维巴坦，哌拉西林/他唑巴坦及头孢哌酮/舒巴坦同时测定方法，该方法前处理简便，分析速度快，灵敏度高，专属性强，可用于 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂治疗药物监测。

实验部分

1.1 仪器

本实验使用岛津临床质谱 LCMS-8050 CL

1.2 分析条件

液相色谱条件

色 谱 柱：BEH C18 色谱柱 (2.1 × 50 mm, 1.7 μ m)

流 动 相：A 相 -0.1% 甲酸水，B 相 -0.1% 甲酸乙腈

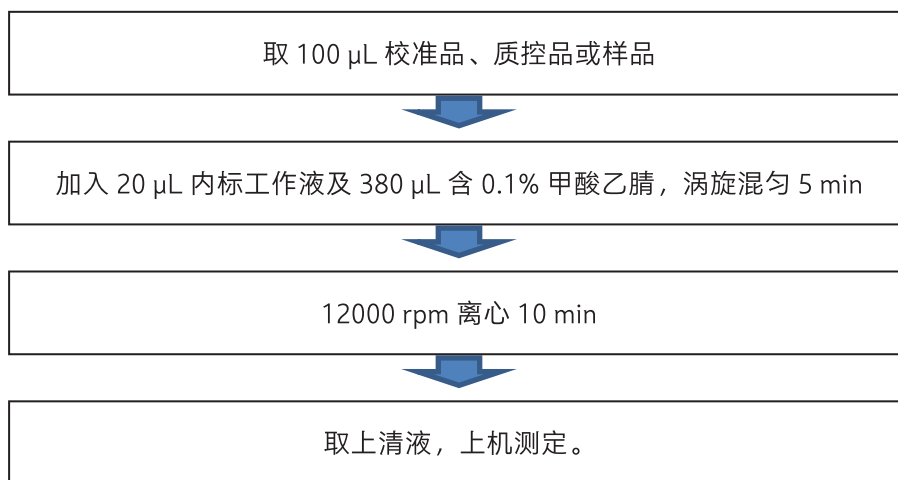
洗 脱 方 式：梯度洗脱，B 相初始浓度为 5%，时间程序见表 1

流 速：0.2 mL/min

进 样 量：1 μ L

柱 温：40 $^{\circ}$ C

1.4 样品前处理



■ 结果讨论

2.1 MRM 色谱图

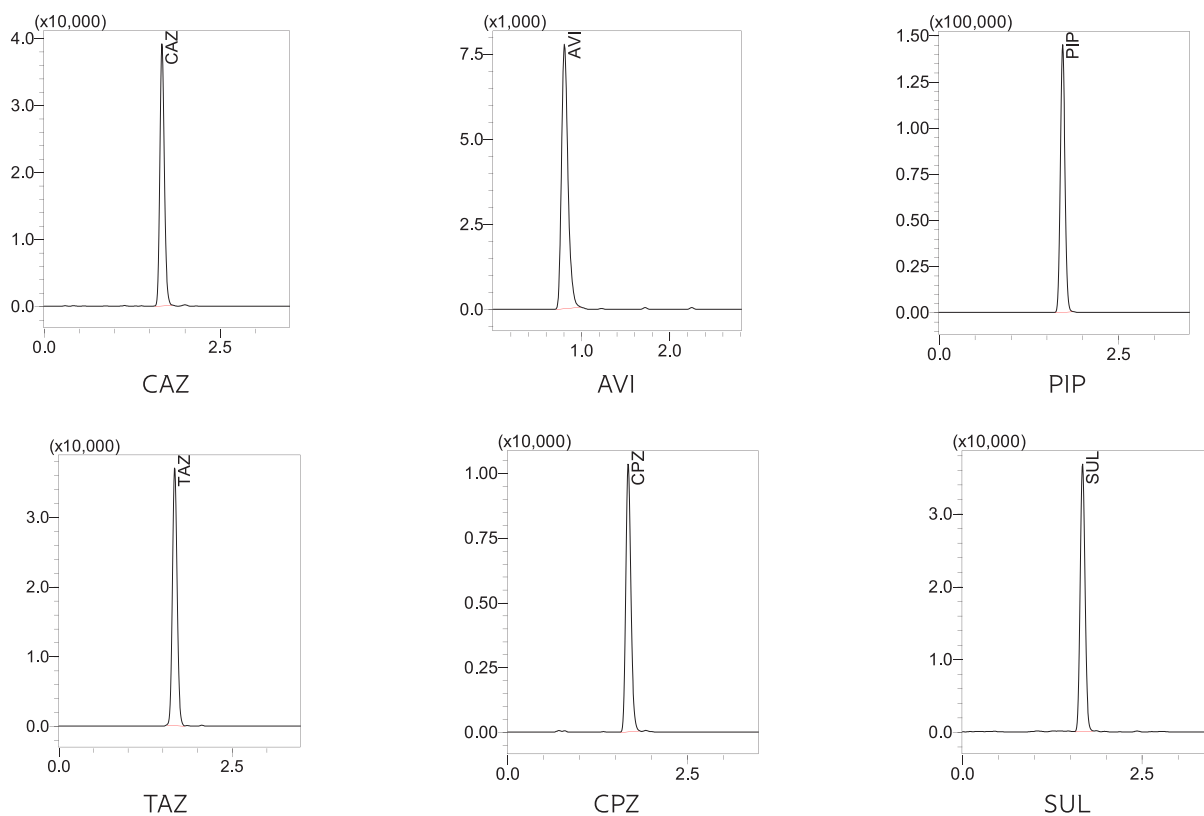


图 1 校准曲线最低点谱图

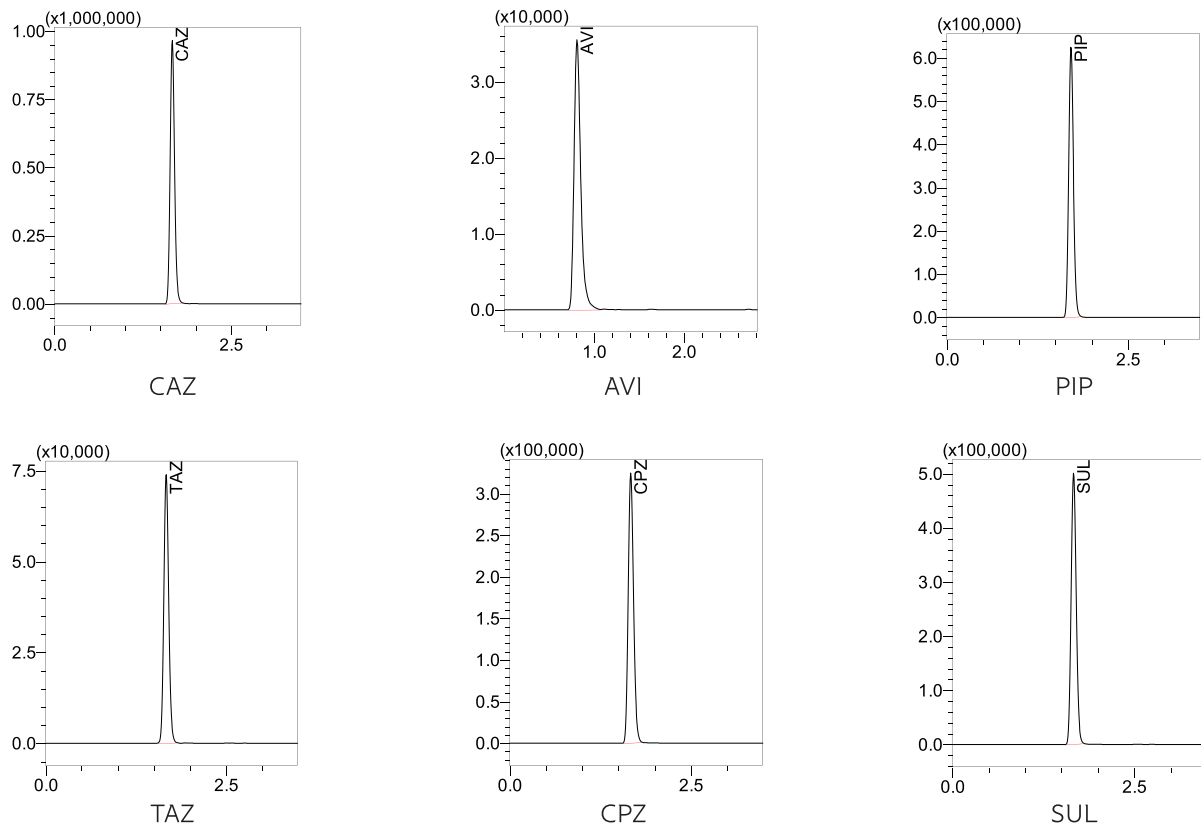


图 2 典型样品谱图

2.2 校准曲线

对标准品按 1.2 中的分析条件进行分析，内标法制作校准曲线。校准曲线结果见表 4，6 种 β- 内酰胺酶抑制剂复方制剂药物在校准曲线浓度范围内线性相关系数均大于 0.995，准确度在 91.3%~113.0% 之间，满足测定需求。

表 4 校准曲线信息

编号	名称	线性范围 (μg/mL)	相关系数	准确度 (%)
1	CAZ	1~200	0.9985	94.2~107.1
2	AVI	0.2~40	0.9959	92.4~113.0
3	PIP	1~200	0.9981	91.3~108.7
4	TAZ	0.5~100	0.9976	92.1~109.0
5	CPZ	2~400	0.9986	93.8~106.7
6	SUL	1~200	0.9977	91.9~110.5

2.3 准确度及精密度测定结果

按 1.4 中的前处理方法对质控品进行前处理，每个浓度重复制备 5 份，按 1.2 中的分析条件对质控品进行分析，质控品浓度见表 3，准确度及精密度结果如表 5 所示，结果显示质控品测定准确度结果与理论值接近，回收率在 95.5%~103.6% 之间，RSD 在 2.1%~6.8% 之间，满足临床测定需求。

表 5 质控准确度及精密度考察结果 (n=5)

项目	LQC		MQC		HQC	
	回收率 %	RSD%	回收率 %	RSD%	回收率 %	RSD%
CAZ	100.5	4.7	100.2	2.1	97.0	2.6
AVI	102.5	6.8	100.8	3.7	96.6	2.2
PIP	96.5	2.3	98.9	2.8	101.5	2.4
TAZ	96.0	2.9	101.4	3.0	95.5	3.7
CPZ	97.5	3.9	103.6	2.7	102.5	2.3
SUL	99.0	4.0	100.1	5.7	99.9	6.0

2.4 血浆样品测定结果

取 80 例复方制剂用药血浆样品，经前处理，按 1.2 中的分析条件进行测定，具体结果见表 6，该方法可准确测定 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂。

 表 6 样品测定结果表 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

编号	名称	数量	血浆浓度
1	CAZ	65	65.34 \pm 42.34
2	AVI	65	17.68 \pm 16.89
3	PIP	10	68.75 \pm 59.93
4	TAZ	10	7.01 \pm 6.66
5	CPZ	5	76.69 \pm 74.11
6	SUL	5	15.29 \pm 16.28

■ 结论

使用岛津临床质谱 LCMS-8050 CL，建立了危重细菌感染患者血浆中头孢他啶 / 阿维巴坦，哌拉西林 / 他唑巴坦及头孢哌酮 / 舒巴坦同时测定方法，使用内标、标准品及质控品进行了方法的线性、准确度及精密度的考察。结果显示该方法线性良好，校准曲线相关系数均大于 0.995，质控品测定准确度结果与理论值接近，回收率在 95.5%~103.6% 之间，RSD 在 2.1%~6.8% 之间。该方法前处理简便，分析速度快，灵敏度高，专属性强，可用于 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂治疗药物监测。

参考文献：

Xiaoyang Liu , Bo Li, Shu Li , Xiaoxue Wang , Xudong Kong , Yue Chen , Qian Zhang , Jun Duan , Wenqian Chen , Pengmei Li . Journal of Chromatography B . 1251 (2025) 124431

岛津应用云

