

中图分类号:R969 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2025)06-0055-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.012



UPLC-MS/MS法和CMIA法测定人工关节假体周围感染患者万古霉素血药浓度效果比较*

黄俊杰¹,何家伟^{2,3},闫可欣¹,常军民^{1,4△}

(1. 新疆医科大学药学院,新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院,新疆 乌鲁木齐 830054;
3. 新疆药物临床重点实验室,新疆 乌鲁木齐 830054; 4. 新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室,
新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法和化学发光微粒子免疫法(CMIA)测定人工关节假体周围感染(PJI)患者血中万古霉素浓度的差异。方法 采用UPLC-MS/MS法和CMIA法分别检测43份PJI患者万古霉素血药谷浓度(C_{min})标本,采用Shapiro-Wilk正态性检验、Spearman相关分析、Cusum检验法、Passing-Bablok回归分析、Bland-Altman图等进行统计学分析,评价两种方法的相关性和一致性。结果 两种方法的检测结果呈非正态分布。Passing-Bablok回归方程结果提示存在比例系统误差,Spearman相关分析结果显示两种方法测定结果呈极强相关性($R=0.970, P<0.0001$),Bland-Altman图显示两种方法的一致性不理想,UPLC-MS/MS法较CMIA法存在13.93%的负偏倚。结论 UPLC-MS/MS和CMIA法测定PJI患者万古霉素血药浓度的相关性较好,但一致性欠佳,两种方法不可直接互换使用。

关键词:超高效液相色谱-串联质谱法;化学发光微粒子免疫法;假体周围感染;万古霉素;方法一致性

Comparison of the Effects of UPLC-MS/MS and CMIA Methods in Determining the Blood Concentration of Vancomycin in Patients with Periprosthetic Joint Infection

HUANG Junjie¹, HE Jiawei^{2,3}, YAN Kexin¹, CHANG Junmin^{1,4}

(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830054; 2. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830054; 3. Xinjiang Key Laboratory of Clinical Drug Research, Urumqi, Xinjiang, China 830054; 4. Xinjiang Key Laboratory of Natural Drug Release Technology, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To investigate the differences between ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) methods for the measuring vancomycin concentration in the blood of patients with prosthetic joint infection (PJI). **Methods** The vancomycin trough blood concentrations (C_{min}) in 43 specimens from PJI patients were measured using the UPLC-MS/MS method and CMIA method respectively. Statistical analyses including Shapiro-Wilk normality test, Spearman correlation analysis, CUSUM test, Passing-Bablok regression analysis, and Bland-Altman plots were performed to evaluate the correlation and agreement between the two analytical methods. **Results** The detection results of the two methods showed a non-normal distribution. The Passing-Bablok regression equation indicated the existence of a proportional systematic error. Spearman correlation analysis demonstrated a strong correlation between the results obtained by the two methods ($R=0.970, P<0.0001$). The Bland-Altman plots revealed that the consistency between the methods was unsatisfactory. Specifically, the UPLC-MS/MS method showed a negative bias of 13.93%

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金[2022D01C240];武汉药学会第二届医院药学科发展项目孵化营项目[WH-PA202305011]。

第一作者:黄俊杰,男,在读硕士研究生,研究方向为药物分析,(电子信箱)2712141190@qq.com。

△通信作者:常军民,男,博士,教授,研究方向为药物分析,(电子信箱)1617265908@qq.com。

- 民出版社,2015:278-279. 内蒙古科学技术出版社,1984:31,271,290-292,294,300-301,309,323,350-351.
- [28] 内蒙古自治区食品药品监督管理局. 内蒙古蒙药材炮制规范(2017年增补版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2018:55.
- [29] 图门巴雅尔. 蒙药学[M]. 呼和浩特:内蒙古大学出版社,2018:435-436.
- [30] 内蒙古自治区卫生厅. 内蒙古蒙成药标准[M]. 赤峰: 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)[M]. 赤峰:内蒙古科学技术出版社,1998:65,70,80-81,83,113,128,145,151,161,165,170,172,190.
- (收稿日期:2023-12-27;修回日期:2024-10-29)

when compared to the CMIA method. **Conclusion** The UPLC - MS / MS and CMIA methods exhibit a strong correlation in measuring vancomycin blood concentration in patients with PJI. However, the agreement between the two methods is not satisfactory, and thus they cannot be used interchangeably without further evaluation and consideration.

Key words: ultra performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry; chemiluminescent microparticle immunoassay; periprosthetic infection; vancomycin; method concordance

假体周围感染(PJI)^[1-2]是患者进行关节置换术时有一定概率发生的并发症,往往需要多次手术和长疗程的抗菌药物治疗^[3]。研究显示,万古霉素和美罗培南是我院关节外科治疗PJI常用抗菌药物^[4-7]。为提高感染关节局部的药物浓度,以更好地清除感染假体上的病原菌生物膜,上述两药还常被用于直接关节腔内注射给药^[4-7]。PJI最常见的致病菌是革兰阳性菌(主要为葡萄球菌,占60%~80%)^[8]。在美国,约47%的金黄色葡萄球菌临床分离菌株为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)^[9]。根据国际PJI治疗指南^[3]的建议,万古霉素是公认的治疗MRSA所致PJI的一线用药,但其治疗窗窄,对其进行治疗药物监测(TDM)可显著提高临床疗效,降低肾毒性的发生风险^[10-11]。万古霉素TDM指南建议的有效治疗浓度范围为血清药物谷浓度($C_{\min}$)维持在10~20 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ^[10-11]。对于采用关节腔内注射万古霉素治疗的PJI患者,临床同样需要监测其血药浓度。有研究根据血药浓度调节万古霉素关节腔的给药剂量及频次,使患者的血药浓度维持在3~10 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (可能为了避免该药系统性毒性的发生)^[12-14]。而我院根据万古霉素TDM相关指南内容,无论是采用关节腔内注射还是静脉输注,其 $C_{\min}$ 上限一般不建议超过20 $\mu\text{g} / \text{mL}$ ^[6]。万古霉素血药浓度目前比较普遍的检测方法包括:高效液相色谱(HPLC)法、超高效液相色谱-串联质谱(UPLC - MS / MS)法^[15-18]、免疫分析法。其中,免疫分析法主要包括荧光偏振免疫(FPIA)法、化学发光微粒子免疫(CMIA)法等^[15-17]。本课题组前期建立了一种同时检测人血清中万古霉素、美罗培南的快速、灵敏、准确的UPLC - MS / MS检测方法^[19]。而我院目前主要应用CMIA(商用免疫检测试剂盒,ARCHITECT iVancomycin Reagent Kit)对万古霉素血药浓度进行检测。根据文献报道,不同的万古霉素检测方法的测定结果会存在一定差异,这可能会对治疗方案产生一定影响^[20]。为此,本研究中进一步比较课题组建立的UPLC - MS / MS法和我院常规万古霉素TDM监测使用的CMIA法测定结果之间的差异,为PJI患者的PK / PD研究和TDM在检测方法的选择上提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:Acquity XEVO - TOD型超高效液相色谱三

重四极杆质谱仪(包括电喷雾离子化源、Masslynx4.1数据处理系统),均购自美国Waters公司;ARCHITECT i2000SR型微粒子化学发光免疫分析仪(美国Abbott公司);CHT210R型大容量高速台式冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);AB135 - S型电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司,精度为0.01 mg);KBC - 300型超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)。

试剂:万古霉素对照品(批号为130360 - 202103,含量>95%),内标去甲万古霉素(批号为130338 - 201704,含量87.7%),均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈、甲酸等试剂均为色谱纯,水为屈臣氏蒸馏水。

1.2 血清样本

2023年10月至2024年3月医院精准用药检测中心收集21例PJI患者(来自我院关节外科,并接受一期翻修联合万古霉素关节腔用药治疗)的43份万古霉素 $C_{\min}$ 血清样本,置-80℃保存。上述血清样本均为已经过检测中心CMIA法测定完毕后剩余的血清。21例患者中男7例,女14例;年龄31~78岁,平均(62.67±12.87)岁;平均体质量(69.90±14.34)kg。空白血清采自从未使用过上述抗菌药物的临床患者或志愿者,样本均经3 500 r / min离心10 min,取上清液,-80℃冻存。本项研究方案已获得我院医学伦理委员会批准(伦理审批号分别为20190531 - 07和220304 - 03)。

1.3 UPLC - MS / MS法检测

1.3.1 试验条件

色谱条件:色谱柱为Waters Acquity UPLC BEH C_{18} 柱(100 mm×2.1 mm,1.7 μm);流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~1.5 min时95% A,1.5~3 min时95%A→50%A),3~4 min时50%A→95% A,4~6 min时95% A;流速为0.2 mL / min;柱温为30℃;进样量为5 μL 。进样针清洗液和密封清洗液均为甲醇-水(9:1,V/V)。

质谱条件:离子源为电喷雾离子化源(ESI),正离子模式;定量分析采用多反应监测(MRM)模式,最佳的质谱参数设置如下,离子源温度为150℃,脱溶剂气体温度为500℃,脱溶剂气体流量为500 L / h,毛细管电压为3.00 kV。内标去甲万古霉素定量离子对为 m/z 717.95→99.97,色谱保留时间为3.54 min;万古霉素定量离子对

为 m/z 725.90 $\rightarrow$ 100.04, 色谱保留时间为 3.56 min。

1.3.2 溶液制备

称取万古霉素对照品,精密称定,加水超声(功率 200 W,频率 40 kHz)溶解,并稀释成质量浓度为 2 mg/mL 的对照品贮备液, -80°C 冻存。临用前,取适量,加水稀释,制备成质量浓度为 1 mg/mL 的对照品工作液,并逐步稀释成 10 ~ 1 000 $\mu\text{g/mL}$ 系列对照品工作液。称取去甲万古霉对照品适量,精密称定,加水超声溶解,并稀释成终质量浓度为 400 $\mu\text{g/mL}$ 的内标工作液。精密吸取 190 μL 空白血清,置 2 mL 离心管,再分别加入上述系列对照品工作液 10 μL ,制备成终质量浓度为 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$ 的标准曲线样品。

1.3.3 样本前处理

取血清样本适量,室温解冻,吸取 200 μL ,置 2 mL 离心管中,加内标工作溶液 10 μL ,涡旋 1 min,加乙腈 400 μL ,涡旋 2 min,12 000 r/min 离心 10 min;取上清液,加二氯甲烷 600 μL ,涡旋 2 min,14 000 r/min 离心 10 min,取上层水相,即得处理后的血清样本。

1.4 CMIA 法检测

取血清样本适量,离心,以微粒子化学发光免疫分析仪检测,仪器自动进行取样和测定分析,测定结果将上传至医院信息系统(HIS)。

1.5 统计学分析

数据采用 Microsoft Excel 2019、SPSS 27.0 和 MedCalc 20.01 统计学软件分析。采用 Shapiro - Wilk 检验确定 2 种方法检测结果差值的正态性, $P < 0.05$ 则数据为非正态分布。采用 Spearman 相关系数(R)用于评估 2 种检测方法之间的相关性, $|R| > 0.8$ 为极强相关^[25]。采用 Passing - Bablok 回归评价 2 种检测方法的恒定系统误差和比例系统误差,如回归截距的 95%CI 不包括 0,则提示存在恒定系统误差,如果其斜率的 95%CI 不包括 1,提示存在比例系统误差^[26]。采用 Cusum 检验测试回归的适用性, $P < 0.05$ 为检测方法之间有线性关系,该回归方法不适用。采用 Bland - Altman 图考察 2 种检测方法的一致性。

2 结果

2.1 UPLC - MS / MS 法方法学考察

专属性考察:取 6 份不同来源的空白血清样本进行前处理,加入一定质量浓度的对照品溶液,按 1.3.1 项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果血清样本中的内源性物质不干扰被测物和内标的测定,专属性良好。详见图 1。

线性关系考察:按 1.3.2 项下制备 7 个校正质量浓度水平的系列对照品工作液(0.5 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$),加入 1.3.3 项下处理后的血清样本,按 1.3.1 项下试验条件

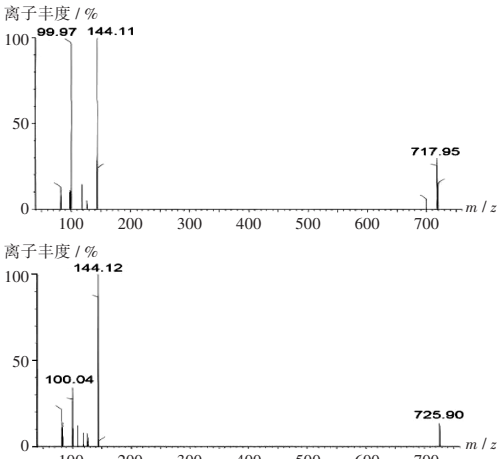


图 1 提取离子流图

Fig.1 Extracted ion flow diagram

进样测定,以万古霉素与内标的峰面积比(Y)为纵坐标、万古霉素质量浓度(X , $\mu\text{g/mL}$)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 0.1213X + 0.0176$ ($r = 0.9998$)。结果表明,万古霉素质量浓度在 0.5 ~ 50 $\mu\text{g/mL}$ 范围内与万古霉素与内标的峰面积比线性关系良好。

按相关指导原则^[19-21]进行方法学考察,结果精密度、稳定性、重复性、基质效应试验的 RSD 均小于 15%,表明仪器精密度良好,供试品溶液在室温放置 12 h 内基本稳定,方法重复性良好,基质效应影响不显著。

2.2 两种检测方法结果和一致性

2 种检测方法结果的均值分别为 $(13.20 \pm 7.18) \mu\text{g/mL}$ 和 $(11.20 \pm 6.06) \mu\text{g/mL}$ 。详见表 1。

表 1 两种检测方法测定结果($\mu\text{g/mL}$)

Tab.1 Determination results of CMIA and UPLC - MS / MS methods

序号	CMIA 法	UPLC - MS / MS 法	序号	CMIA 法	UPLC - MS / MS 法	序号	CMIA 法	UPLC - MS / MS 法
1	22.98	21.33	16	20.84	15.91	31	11.16	10.56
2	12.70	11.50	17	11.59	9.95	32	10.20	8.75
3	13.53	11.74	18	14.23	9.87	33	37.55	32.53
4	2.41	2.46	19	0.77	1.15	34	27.43	20.25
5	21.63	16.04	20	12.39	10.77	35	7.36	6.32
6	21.27	18.44	21	13.76	8.92	36	22.69	21.82
7	17.34	17.40	22	15.22	11.04	37	16.89	14.14
8	5.81	5.76	23	16.56	12.62	38	10.24	9.21
9	7.77	6.67	24	11.75	8.74	39	6.31	5.53
10	3.66	3.84	25	3.16	2.87	40	14.50	12.76
11	4.80	4.24	26	16.01	10.91	41	15.49	14.75
12	9.45	8.15	27	11.58	9.97	42	17.66	14.84
13	5.65	5.79	28	5.96	5.10	43	17.01	16.21
14	8.79	7.88	29	11.49	9.28	$\bar{X} \pm s$ 13.20 $\pm$ 7.18 11.20 $\pm$ 6.06		
15	12.35	10.54	30	17.58	15.16			

应用Shapiro - Wilk 检验法结果显示,数据呈非正态分布($P = 0.0014$)。Passing - Bablok 回归分析(见图2)结果显示,回归方程的截距为 -0.265 [$95\%CI(-0.9959, 0.1548)$],无恒定系统误差;斜率为 1.189 [$95\%CI(1.1401, 1.2649)$],提示存在比例系统误差。线性回归的Cusum 检验结果显示,偏差无统计学意义($P = 0.82$)。Spearman 相关分析结果表明,两种方法测定结果呈极强相关性($R = 0.970, P < 0.0001$)。Bland - Altman 图(见图3)显示,CMIA 法较UPLC - MS / MS 法检测结果偏高,平均差异为 13.93% [$95\%CI(-13\%, 40.9\%)$],大部分 95.34% 标本($41/43$)在 $95\%CI$ 内,可见,尽管平均偏差为 13.93% 似乎是可以接受的,但是 $95\%CI$ 的最大值为 40.9% ,这种差异超过了我国药典要求的测定生物样本准确度($RSD\%$)的限制范围($\pm 15\%$),临床可能是不可接受的,因此,可认为2种方法的一致性不理想,测定结果不能直接替换使用。

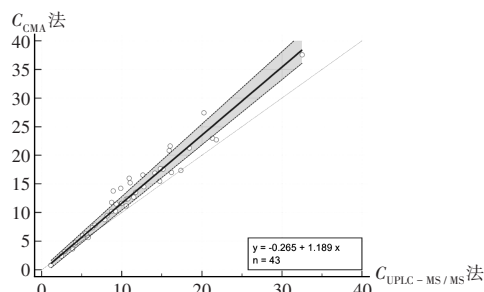


图2 CMIA 法和UPLC - MS / MS 法回归分析图

Fig. 2 Plot of regression analyses of CMIA and UPLC - MS / MS methods

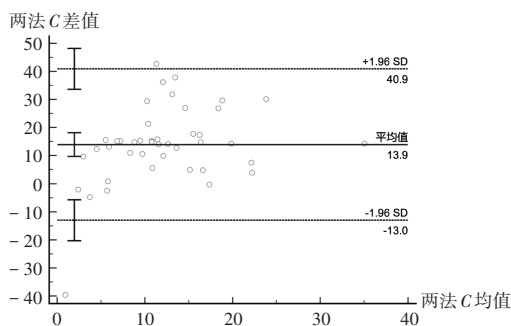


图3 CMIA 法和UPLC - MS / MS 法的Bland - Altman 差异图

Fig. 3 Bland - Altman difference plots for CMIA and UPLC - MS / MS methods

3 讨论

本课题组前期已成功建立了同时测定血清中万古霉素和美罗培南浓度的UPLC - MS / MS 方法,检测时间仅需 6 min 。方法学考察结果表明,该方法在 $0.5 \sim 50\text{ }\mu\text{g / mL}$ 药物浓度范围内具有良好的线性、选择性,日内与日间的精密度和准确度、提取回收率、基质效应,以及稳定性验证结果均满足要求。

然而,相关报道表明,不同的万古霉素检测方法的

测定结果之间存在差异,会对临床治疗方案产生一定影响。既往研究结果显示,免疫分析法可能缺乏特异性,会受某些交叉反应物质干扰,如万古霉素降解产物^[20,22-24]。当应用CMIA、FPIA 等免疫学方法测定时,测定结果可能会受万古霉素降解产物的干扰而偏高^[20,25],尤其对于终末期肾病患者,会致使测定结果假性升高 $50\% \sim 70\%$ ^[26]。秦绪珍等^[20]将UPLC - MS / MS 法与CMIA 法的检测结果进行比较,结果表明两种方法的检测结果相关性良好,但是存在 21% 的负偏倚^[20]。Oyaert 等^[23]用LC - MS / MS 方法同4个不同厂家的4种免疫分析方法进行比较,其中1种免疫测定方法与LC - MS / MS 方法的平均差异 $> 20\%$,这种差异会导致至少 20% 的样本检测结果的临床解释不一致,其他3种免疫分析法的平均差异低于 10% ^[23]。本研究结果显示,建立的UPLC - MS / MS 法与CMIA 法的平均差异为 13.93% ,尽管两种方法的检测结果具有良好的相关性,但存在一定的比例系统误差, $95\%CI$ 的最大值为 40.9% ,明显高于通常建议的生物样本测定准确度,这种差异在临床可能不可接受的。通常认为万古霉素血药 $C_{\min}$ 应维持在 $10 \sim 20\text{ }\mu\text{g / mL}$, $< 10\text{ }\mu\text{g / mL}$ 需增加给药剂量或频次, $> 20\text{ }\mu\text{g / mL}$ 则需减少剂量或给药频次,甚至停用药物。因此,分别选用 $10\text{ }\mu\text{g / mL}$ 和 $20\text{ }\mu\text{g / mL}$ 作为可能会对临床解释产生重要分歧影响的阈值,即至少2种方法在这2个点的检测结果需要保持一致性。结果表明,两种检测方法的差异会至少导致 6.95% ($3/43$) 样本测定结果的临床解释不一致,这3份样本序号分别为5号($21.63\text{ }\mu\text{g / mL}$ vs. $16.04\text{ }\mu\text{g / mL}$)、6号($21.27\text{ }\mu\text{g / mL}$ vs. $18.44\text{ }\mu\text{g / mL}$)、16号($20.84\text{ }\mu\text{g / mL}$ vs. $15.91\text{ }\mu\text{g / mL}$),CMIA 法的结果偏高,3份检测结果均高于 $20\text{ }\mu\text{g / mL}$,提示需要减少剂量或给药频次,甚至停用药物,而UPLC - MS / MS 法的测定结果仍处于 $10 \sim 20\text{ }\mu\text{g / mL}$ 范围内,提示可继续维持目前给药方案不变,从而导致临床解释的分歧。

综上所述,可认为这2种检测方法的一致性不理想,测定结果不能直接替换使用。造成上述误差的原因可能是多方面的,如CMIA 法作为一种免疫法,可能会同时检出万古霉素降解产物,提高了检测值;其次,如前所述,UPLC - MS / MS 法的前处理过程相对复杂(蛋白沉淀、萃取),可能会导致UPLC - MS / MS 法的检测值相应降低;再次,2种检测方法是由不同实验人员分别进行操作的,也可能造成检测结果之间产生误差。其具体的原因以及对临床治疗的影响,仍有待进一步研究。

参考文献

[1] ABAD CL,HALEEM A. Prosthetic Joint Infections:an Update[J].

- Current Infectious Disease Reports, 2018, 20(7): 15.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,《中国 PJI 诊断和治疗指南》编写委员会. 中国人工关节感染诊断与治疗指南[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(6): 430 – 442.
- [3] OSMON DR, BERBARI EF, BERENDT AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America [J]. Clinical Infectious Diseases, 2012, 56(1): e1 – e25.
- [4] LI Y, ZHANG X, JI B, et al. One – stage revision using intra – articular carbapenem infusion effectively treats chronic periprosthetic joint infection caused by Gram – negative organisms [J]. The Bone & Joint Journal, 2023, 105 – B(3): 284 – 293.
- [5] 李亦丞, 张晓岗, 郭晓斌, 等. 一期翻修术联合万古霉素关节腔用药治疗慢性肠球菌关节假体周围感染的临床效果[J]. 中华外科杂志, 2023, 61(2): 120 – 128.
- [6] HE J, WANG J, CAO L, et al. Serum and Synovial Vancomycin Concentrations in Patients with Prosthetic Joint Infection after Intra – articular Infusion [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(5): 637 – 643.
- [7] HE JW, WANG J, CAO L, et al. Two – dimensional liquid chromatography measurement of meropenem concentration in synovial fluid of patients with periprosthetic joint infection [J]. Biomed Chromatogr, 2024, 38(2): e5778.
- [8] PAPADOPOULOS A, RIBERA A, MAVROGENIS AF, et al. Multidrug – resistant and extensively drug – resistant Gram – negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2018, 53(3): 294 – 301.
- [9] WEI J, WEN Y, TONG K, et al. Local Application of Vancomycin in One – Stage Revision of Prosthetic Joint Infection Caused by Methicillin – Resistant Staphylococcus aureus [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2021, 65(9): e0030321.
- [10] YE ZK, CHEN YL, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020 – 3025.
- [11] HE N, SU S, YE Z, et al. Evidence – based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4): S363 – S371.
- [12] WHITESIDE LA, PEPPERS M, NAYFEH TA, et al. Methicillin – resistant Staphylococcus aureus in TKA treated with revision and direct intra – articular antibiotic infusion [J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(1): 26 – 33.
- [13] WHITESIDE LA, NAYFEH TA, LAZEAR R, et al. Reinfected revised TKA resolves with an aggressive protocol and antibiotic infusion [J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(1): 236 – 243.
- [14] WHITESIDE AL. Direct Intra – Articular Antibiotic Infusion for Resistant Organisms in the Treatment of Infection in Joint Arthroplasty [J]. Seminars in Arthroplasty, 2011, 22(3): 185 – 188.
- [15] 李惠英, 张力麟, 茹意. 万古霉素治疗药物监测研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(3): 590 – 595.
- [16] STEFFENS NA, ZIMMERMANN ES, NICHELLE SM, et al. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review [J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(3): 610 – 621.
- [17] NOVY E, MARTINIÈRE H, ROGER C. The Current Status and Future Perspectives of Beta – Lactam Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients [J]. Antibiotics, 2023, 12(4): 681.
- [18] ABDUL – AZIZ MH, ALFFENAAR JC, BASSETTI M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1127 – 1153.
- [19] HE J, WANG J, CAO L, et al. Determination of vancomycin and meropenem in serum and synovial fluid of patients with prosthetic joint infections using UPLC – MS / MS [J]. Journal of Mass Spectrometry, 2024, 59(6): e5041.
- [20] 秦绪珍, 姜小梅, 侯立安, 等. 超高压液相色谱 – 串联质谱法检测万古霉素血药浓度及与化学发光法的比较 [J]. 基础医学与临床, 2018, 38(12): 1753 – 1758.
- [21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (四部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 466.
- [22] US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation [EB / OL]. (2018 – 05 – 24) [2024 – 04 – 26]. <https://www.fda.gov/oc/ohrt/bioanalytical-method-validation-guidance>
- [23] OYAERT M, PEERSMAN N, KIEFFER D, et al. Novel LC – MS / MS method for plasma vancomycin: comparison with immunoassays and clinical impact [J]. Clin Chim Acta, 2015, 441: 63 – 70.
- [24] DIANA J, VISKY D, HOOGMARTENS J, et al. Investigation of vancomycin and related substances by liquid chromatography / ion trap mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2006, 20(4): 685 – 693.
- [25] ANNE L, HU M, CHAN K, et al. Potential problem with fluorescence polarization immunoassay cross – reactivity to vancomycin degradation product CDP – 1: its detection in sera of renally impaired patients [J]. Ther Drug Monit. 1989, 11(5): 585 – 591.
- [26] SMITH PF, MORSE GD. Accuracy of measured vancomycin serum concentrations in patients with end – stage renal disease [J]. Ann Pharmacother, 1999, 33(12): 1329 – 1335.

(收稿日期: 2024 – 03 – 19; 修回日期: 2024 – 12 – 07)