

中图分类号: R969.3; R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)24-0070-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.24.014



超高效液相色谱串联质谱法同时测定人血浆中5种二线抗结核药物浓度及临床应用*

韩珂卿, 王子嫣, 吕海珍, 崔嘉佳[△]

(陕西省结核病防治院·陕西省第五人民医院, 陕西 西安 710100)

摘要:目的 建立同时测定人血浆中莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠血药浓度的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法。方法 色谱条件, 色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC® HSS T3 C₁₈ 柱(50 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水溶液(梯度洗脱), 流速为 0.3 mL/min, 柱温为 40 °C, 进样量为 1.0 μL; 质谱条件, 采用电喷雾离子源, 正、负离子模式下进行多反应监测。并对用药患者进行治疗药物监测, 观察血药浓度范围。结果 莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠的质量浓度的线性范围分别为 0.096~20.400 μg/mL, 0.198~42.200 μg/mL, 0.285~60.700 μg/mL, 0.102~21.700 μg/mL, 0.563~120.000 μg/mL; 5种药物的日内、日间精密度及稳定性试验结果均符合生物样品分析要求。临床测得使用莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠患者的血浆药物峰浓度分别为 1.68~4.73 μg/mL, 5.00~12.51 μg/mL, 7.13~21.52 μg/mL, 0.69~2.82 μg/mL, 47.25~71.98 μg/mL, 平均值分别为 2.90 μg/mL, 8.53 μg/mL, 11.48 μg/mL, 1.10 μg/mL, 57.24 μg/mL。结论 该方法简便、快速、准确、灵敏, 可满足5种二线抗结核药的临床血药浓度监测需求, 为临床合理用药提供参考。

关键词: 高效液相色谱串联质谱法; 治疗药物监测; 二线抗结核药物

Simultaneous Determination of Five Second-Line Anti-Tuberculosis Drug Concentrations in Human Plasma by UPLC-MS/MS and Its Clinical Practice

HAN Keqing, WANG Ziyang, LYU Haizhen, CUI Jiajia

(Shaanxi Provincial Tuberculosis Prevention and Control Hospital·The Fifth People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi, China 710100)

Abstract: Objective To establish a UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of plasma concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, linezolid, prothionamide and sodium aminosalicylate in human plasma. **Methods** The chromatographic conditions were as follows: the chromatographic column was Waters ACQUITY UPLC® HSS T3 C₁₈ column (50 mm × 2.1 mm, 1.8 μm), the mobile phase was acetonitrile-0.1% formic acid solution (gradient elution), the flow rate was 0.3 mL/min, the column temperature was 40 °C, and the injection volume was 1.0 μL. The mass spectrometry conditions were as follows: an electrospray ion source was used, and multiple reaction monitoring was performed in both positive and negative ion modes. Then, therapeutic drug monitoring for patients taking the drugs was conducted to observe the range of plasma drug concentration. **Results** The linear range of moxifloxacin, levofloxacin, linezolid, prothionamide and sodium aminosalicylate were 0.096-20.400 μg/mL, 0.198-42.200 μg/mL, 0.285-60.700 μg/mL, 0.102-21.700 μg/mL, 0.563-120.000 μg/mL, respectively. The results of intra-day and inter-day precision and stability tests of the five drugs all met the requirements for biological sample analysis. The clinically measured peak plasma drug concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, linezolid, prothionamide, and sodium aminosalicylate in patients were 1.68-4.73 μg/mL, 5.00-12.51 μg/mL, 7.13-21.52 μg/mL, 0.69-2.82 μg/mL, and 47.25-71.98 μg/mL, respectively, with mean values of 2.90 μg/mL, 8.53 μg/mL, 11.48 μg/mL, 1.10 μg/mL, and 57.24 μg/mL, respectively. **Conclusion** The method is simple, rapid, accurate, and sensitive, which can meet the clinical monitoring needs of blood drug concentration for five second-line anti-tuberculosis drugs, and provide reference for rational drug use in clinic.

Key words: UPLC-MS/MS; therapeutic drug monitoring; second-line anti-tuberculosis drug

耐药结核病的治疗是结核病治疗的难点, 需要长期联合用药至少9个月, 患者治疗依从性低, 药品不良反应频繁, 且难以预测, 严重影响预后^[1], 同时还要面临费用昂贵及对患者生活质量的影响。二线抗结核药是用于治疗耐药结核病, 或用于对一线抗结核药不耐受

患者的替代药物, 世界卫生组织根据其疗效将其分为A组、B组和C组药物。A组是首选药物, 包括左氧氟沙星(或莫西沙星)、贝达喹啉和利奈唑胺; B组是必选药物, 包括氯法齐明和环丝氨酸; C组药物包括乙胺丁醇、德拉马尼、吡嗪酰胺、亚胺培南及美罗培南、阿米卡星、

* 基金项目: 陕西省科技计划项目[2023-YBSF-016]。

第一作者: 韩珂卿, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)hkqing666@163.com。

[△]通信作者: 崔嘉佳, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)281921354@qq.com。

丙硫异烟胺、对氨基水杨酸。理想情况下,所有 A 组和 1~2 种 B 组药物均应纳入更长的治疗过程。如出现耐药性、药品不良反应 / 药品不良事件、不耐受或不可用性而需禁止使用其中 1 种药物,则将抗生素添加到 C 组以完成治疗计划。前述药物中, A 组的贝达喹啉因成本高昂在我国的使用可能会受限, B 组的氯法齐明可能会引起皮肤色素沉着。因此,治疗过程中需要根据耐药类型、患者临床状况和药物可及性进行个体化选择。治疗药物监测(TDM)对提高临床疗效,减少药品不良反应有积极的作用。TDM 可用于帮助优化抗结核治疗方案,推荐用于耐药结核病治疗中二线抗结核药物(利奈唑胺、莫西沙星、左氧氟沙星等),以优化药物剂量,减少治疗失败和毒性风险^[2-4]。一线抗结核药呈不同程度的低血药浓度^[4-5],在耐药结核患者中二线抗结核药也有类似现象^[4,6],超 20% 的患者血液中二线抗结核药(莫西沙星、利奈唑胺)的药物浓度低于治疗窗口^[4]。然而,关于二线抗结核药血药浓度监测方法的报道数量及涉及药物均有限^[7-10]。对于抗结核药如环丝氨酸、乙胺丁醇和吡嗪酰胺,因其极性较大,与其他药物同时检测时存在技术难度,会导致运行时间显著延长,从而降低临床检测效率,拟另行检测。结合临床实际情况和保证检测效率,综合考虑药物的安全性、可及性、经济性以及理化性质,本研究中建立了同时检测 5 种我院常用二线抗结核药(莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠)的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

U3000 型超高效液相色谱系统、TSQ Endura 型三重四极杆串联质谱仪,配有电喷雾离子化源(ESI)、TSQ Endura 3.0 Tune 软件及 TraceFinder 4.1 General Quan 软件数据处理软件(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);XJ220A-SCS 型天平、225SM-DR 型天平(瑞士 Precisa 公司,精度分别为 0.1 mg 和 0.01 mg);VDRTEX-2 型旋涡混合器(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);TGL16M 型台式高速离心机、TDL5M 型台式低速离心机(湖南凯达科学仪器有限公司)。

1.2 试剂

对照品莫西沙星(欧洲药品质量管理局,批号为 000asf);利奈唑胺(美国 Sigma Aldrich 公司,批号为 0000012439);左氧氟沙星、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠、加替沙星(中国食品药品检定研究院,批号分别为 130455-201607, 130663-201301, 101159-201001, 130518-200402);甲醇、乙腈为色谱纯,甲酸为质谱纯,水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

色谱条件:色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC® HSS T3 C₁₈ 柱(50 mm × 2.1 mm, 1.8 μm);流动相为乙腈(A)-0.1% 甲酸水溶液(B),梯度洗脱(0 min 时 15%A, 1.5~1.8 min 时 60%A, 2~2.5 min 时 95%A, 2.6 min 时 15%A);流速为 0.3 mL/min;柱温为 40 °C;进样量为 1.0 μL。

质谱条件:离子源为电喷雾离子化源(ESI);正、负离子模式检测(仅对氨基水杨酸钠为负离子模式),多反应监测(MRM)模式(参数见表 1)。离子喷射电压(IS)为 3 500 V;离子源温度(TEM)为 320 °C;源内气体 1(Sheath Gas)压力为 35 Arb,源内气体 2(Aux Gas)压力为 5 Arb。驻留时间:19.38 ms,分析时间:3 min。

表 1 药物与内标的 MRM 参数

Tab. 1 MRM parameters of drugs and internal standard

待测成分	母离子 <i>m/z</i>	子离子 <i>m/z</i>	碰撞能量(eV)	透镜电压(eV)
莫西沙星	402.1	358.2	17.43	126
		384.2	21.49	126
左氧氟沙星	362.1	261.0	25.96	157
		318.1	17.73	157
利奈唑胺	338.2	195.1	22.47	153
		296.2	17.47	153
丙硫异烟胺	180.1	121.1	26.49	95
		125.0	29.52	95
对氨基水杨酸钠	151.9	66.25	23.42	69
		108.1	14.55	69
加替沙星(内标)	376.2	332.1	15.69	140
		358.1	18.53	140

2.2 溶液制备

分别取莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠对照品适量,精密称定,置 10 mL 容量瓶中,加以 50% 乙腈溶解并定容,即得混合对照品贮备液。取加替沙星对照品适量,精密称定,用乙腈溶解并稀释至质量浓度为 4 μg/mL 的内标溶液。

2.3 样品前处理

取血浆样品 100 μL,加入 0.1% 甲酸水溶液和内标溶液各 20 μL,再加入乙腈 200 μL 沉淀蛋白,涡旋 2 min 混匀,4 °C 下 13 000 r/min 离心 10 min,取上清液 200 μL,加入 0.1% 甲酸-水溶液 400 μL,混合。

2.4 方法学考察

专属性试验:取空白血浆、空白血浆+对照品+内标、用药后血浆+对照品+内标各适量,按 2.1 项下试验条件进样测定,记录色谱图。结果内源性杂质对莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨

酸钠及加替沙星(内标)无干扰,色谱峰形较好,表明方法专属性良好。详见图 1。

线性关系考察:取空白血浆 90 μL , 分别加入一定量的对照品溶液 10 μL , 制成系列对照品溶液(莫西沙星质量浓度依次为 0.096, 0.192, 0.383, 1.530, 3.060, 7.650, 15.300, 20.400 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 左氧氟沙星依次为 0.198, 0.395, 0.791, 3.165, 6.330, 15.825, 31.650, 42.200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 利奈唑胺依次为 0.285, 0.569, 1.138, 4.553, 9.105, 22.763, 45.525, 60.700 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 丙硫异烟胺依次为 0.102, 0.204, 0.407, 1.628, 3.255, 8.138, 16.275, 21.700 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对氨基水杨酸钠依次为 0.563, 1.125, 2.250, 9.000, 18.000, 45.000, 90.000, 120.000 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 按 2.3 项下方法预处理, 按 2.1 项下试验条件进样测定, 以待测成分与内标峰面积比值(Y)为纵坐标、待测成分质量浓度(X , $\mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标进行线性回归(权重系数为 $1/X$)。结果见表 2。

精密度与准确度试验:取空白血浆 90 μL , 加入低、中、高质量浓度的各待测成分对照品溶液 10 μL , 混匀, 各 6 份, 按 2.3 项下方法预处理, 按 2.1 项下试验条件进样测定, 记录峰面积, 计算批内精密度和准确度。在不同时间连续制备并测定 3 批血浆样品 3 d, 考察方法的批间精密度和准确度。结果表明, 中、高质量浓度日内、日间精密度试验结果的 RSD 均小于 10%, 低浓度的 RSD 均小于 20%, 符合生物样本测定要求。详见表 3。

稳定性试验:配制低、中、高 3 种不同浓度 5 种药物的血浆样品各 6 份, 分别考察室温放置 24 h、反复冻融 3 次后各药品的稳定性, 按 2.3 项下方法对样品进行预

表 2 线性关系考察结果($n = 8$)

Tab. 2 Results of the linear relation test ($n = 8$)

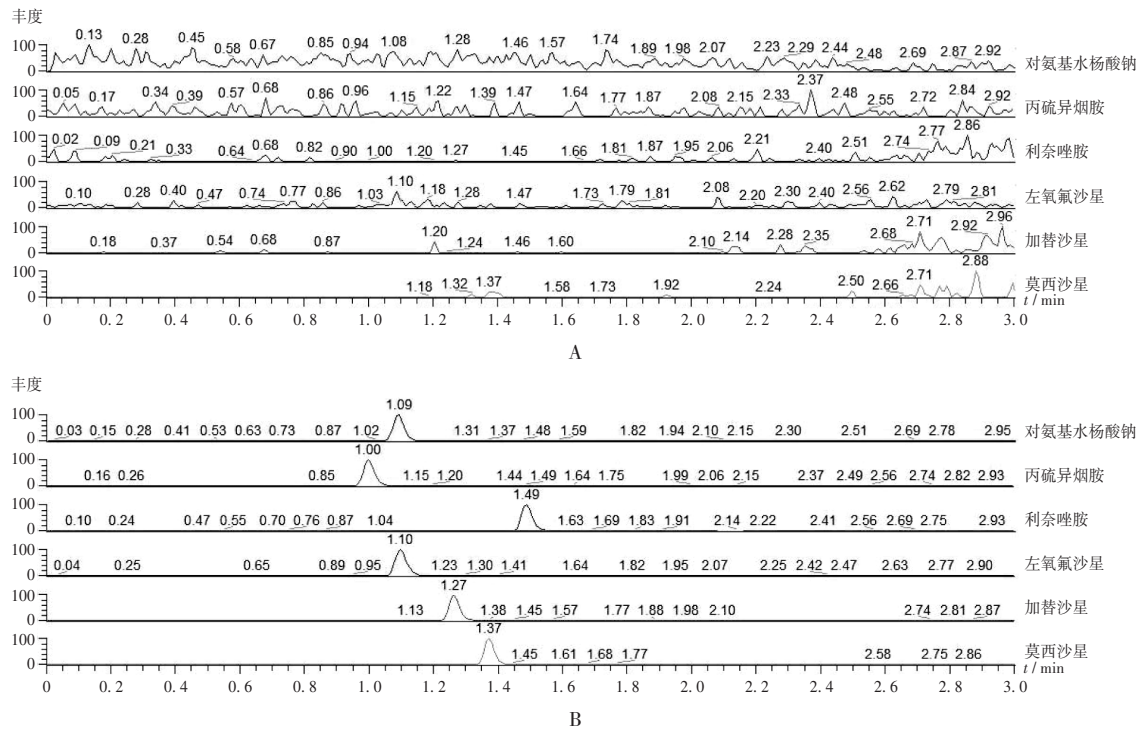
待测成分	回归方程	r	线性范围($\mu\text{g}/\text{mL}$)
莫西沙星	$Y_1 = 0.2495X_1 + 0.0397$	0.9972	0.096~20.400
左氧氟沙星	$Y_2 = 0.2603X_2 + 0.1868$	0.9942	0.198~42.200
利奈唑胺	$Y_3 = 0.06321X_3 + 0.04388$	0.9956	0.285~60.700
丙硫异烟胺	$Y_4 = 0.3512X_4 + 0.0702$	0.9954	0.102~21.700
对氨基水杨酸钠	$Y_5 = 0.3186X_5 + 0.1603$	0.9953	0.563~120.000

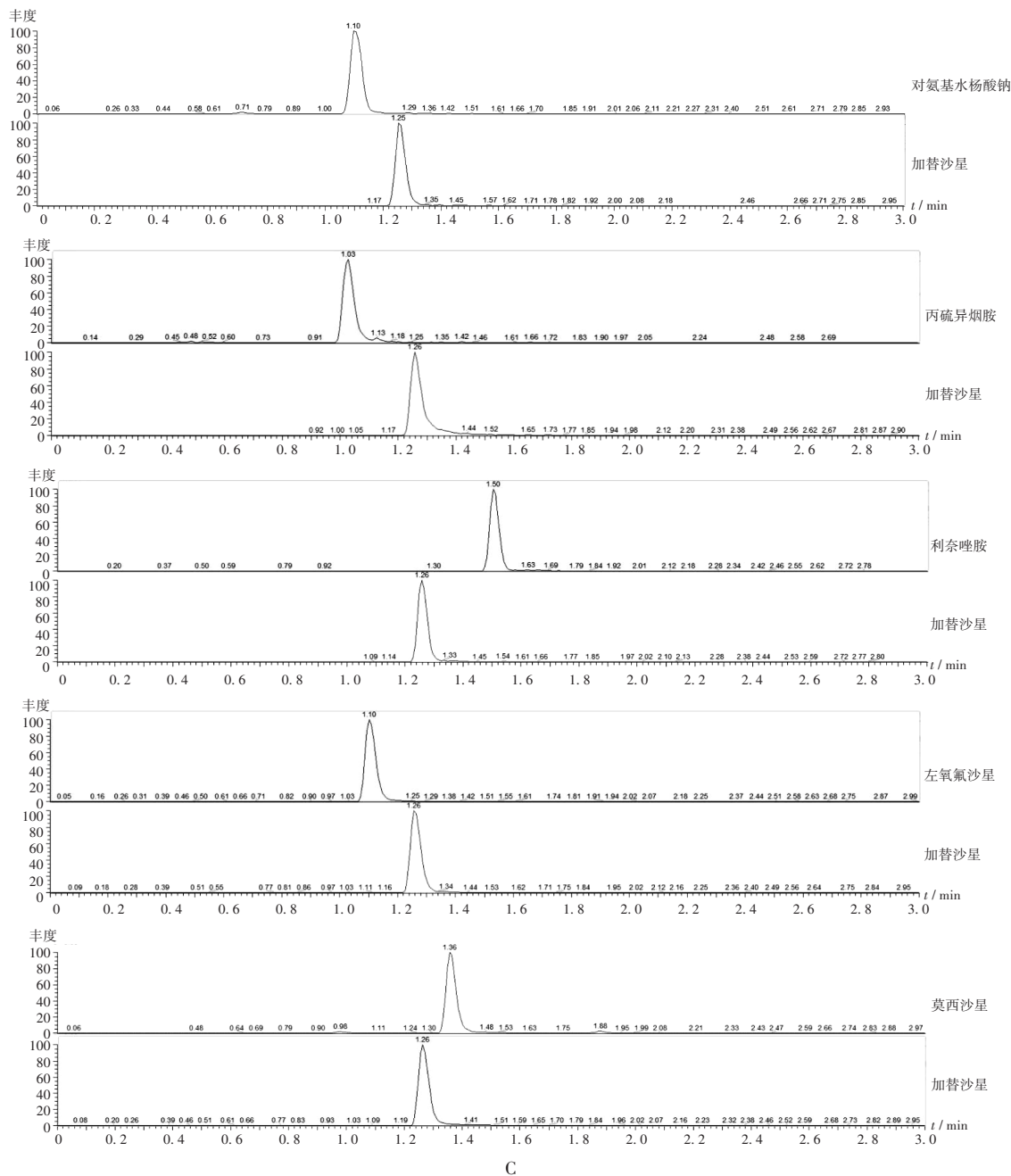
处理, 测定其药物浓度(见表 3)。结果各质量浓度变化率均小于 15%, 说明在上述贮存条件下样品较为稳定, 不影响本方法对样本的准确测定。

回收率试验和基质效应考察:配制药低、中、高质量浓度的血浆样品, 各 6 份, 按 2.3 项下方法预处理, 按 2.1 项下试验条件进样测定, 得峰面积 A ; 另取经过预处理的血浆空白基质, 加入 3 个相应质量浓度的对照品溶液, 进样测定, 得峰面积 B ; 另以溶剂代替血浆, 制备对应质量浓度的对照品溶液各 6 份, 按 2.3 项下方法预处理后进样测定, 得峰面积 C 。计算基质效应(B/C)及提取回收率(A/B)。结果, 各待测成分在血浆中的提取回收率与基质效应的 RSD 均小于 9.0% (见表 4), 符合生物样本测定要求, 说明定量过程基本不受基质效应影响。

2.5 临床应用

临床实际测定了使用莫西沙星(30 例)、左氧氟沙星(21 例)、利奈唑胺(32 例)、丙硫异烟胺(34 例)、对氨基水杨酸钠(13 例)患者的血浆药物峰浓度, 结果分别为 1.68~4.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5.00~12.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 7.13~





A. 空白血浆 B. 空白血浆 + 对照品 + 内标 C. 用药后血浆 + 对照品 + 内标

图 1 总离子色谱图

A. Blank plasma B. Blank plasma + reference standard + internal standard C. Post-dose plasma + reference standard + internal standard

Fig. 1 Total ion chromatograms

21.52 $\mu\text{g/mL}$, 0.69~2.82 $\mu\text{g/mL}$, 47.25~71.98 $\mu\text{g/mL}$, 平均值分别为 2.90 $\mu\text{g/mL}$, 8.53 $\mu\text{g/mL}$, 11.48 $\mu\text{g/mL}$, 1.10 $\mu\text{g/mL}$, 57.24 $\mu\text{g/mL}$ 。

3 讨论

目前,国外有结核病治疗指南推荐所有耐药结核病(包括耐多药结核和严重耐药结核)患者进行TDM^[2-3]。鉴于资源有限,优先考虑因药物暴露不足而导致治疗失败风险的患者或有药物毒性风险的患者;有风险的患者包括人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、2型

糖尿病、胃肠道疾病并发症、器官功能障碍如肾和肝损伤,以及病情严重的患者。《抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识》^[4]指出,使用TDM及根据TDM调整药物剂量,为用药方案调整提供依据。建议存在痰培养阴转延迟、出现药品不良反应,或合并HIV感染、肾功能损伤、糖尿病、引起吸收不良胃肠道问题的患者应优先进行TDM。氟喹诺酮类药物、利奈唑胺有大量证据支持TDM^[4,11-12]。从临床监测数据看,因患者个体差异问题,血药浓度相差较大。因此,开展该类药物的TDM很有必要。

表 3 精密度及稳定性试验结果 (n = 6)
Tab. 3 Results of precision and stability tests (n = 6)

待测成分	日内精密度		日间精密度		室温 24 h 稳定性		反复冻存 3 次稳定性	
	实测浓度	RSD	实测浓度	RSD	实测浓度	RSD	实测浓度	RSD
	($\mu\text{g/mL}$)	(%)	($\mu\text{g/mL}$)	(%)	($\mu\text{g/mL}$)	(%)	($\mu\text{g/mL}$)	(%)
莫西沙星	0.68 ± 0.05	6.80	0.70 ± 0.11	16.01	0.67 ± 0.06	8.40	0.62 ± 0.05	7.34
	6.30 ± 0.11	1.67	6.19 ± 0.61	9.89	6.11 ± 0.24	3.94	5.71 ± 0.18	3.13
	19.08 ± 0.79	4.15	18.66 ± 1.00	5.36	19.14 ± 0.67	3.49	19.21 ± 0.52	2.68
左氧氟沙星	2.15 ± 0.19	8.65	2.04 ± 0.17	8.29	1.98 ± 0.23	11.73	1.80 ± 0.13	6.94
沙星	16.19 ± 0.38	2.36	15.28 ± 0.89	5.84	15.83 ± 0.48	3.06	13.34 ± 0.66	4.97
	36.68 ± 2.90	7.9	36.40 ± 2.72	7.47	38.61 ± 2.87	7.43	36.72 ± 1.41	3.85
	1.84 ± 0.08	4.29	1.85 ± 0.35	19.07	1.84 ± 0.14	7.37	1.87 ± 0.11	5.73
利奈唑胺	19.32 ± 0.38	1.97	18.20 ± 1.71	9.40	18.10 ± 1.38	7.61	18.10 ± 0.55	3.03
	57.96 ± 1.78	3.07	58.24 ± 2.28	3.91	56.24 ± 2.35	4.17	57.36 ± 1.45	2.53
丙硫异烟胺	0.71 ± 0.08	11.07	0.78 ± 0.12	14.91	0.69 ± 0.06	9.14	0.73 ± 0.04	5.31
烟胺	6.38 ± 0.22	3.46	6.25 ± 0.48	7.66	6.28 ± 0.25	4.02	6.73 ± 0.35	5.26
	19.47 ± 0.92	4.72	18.99 ± 1.05	5.52	19.13 ± 0.83	4.35	20.22 ± 0.57	2.84
	2.89 ± 0.08	2.74	3.11 ± 0.39	12.66	2.83 ± 0.23	7.95	3.38 ± 0.14	4.25
对氨基水杨酸钠	30.97 ± 0.88	2.86	31.36 ± 2.10	6.70	30.34 ± 1.28	4.24	33.53 ± 1.16	3.45
	108.07 ± 4.55	4.21	105.70 ± 3.77	3.57	105.25 ± 5.23	4.97	113.54 ± 2.46	2.16

表 4 基质效应考察与提取回收试验结果 (% , n = 6)
Tab. 4 Results of matrix effect investigation and extraction recovery test (% , n = 6)

待测成分	基质效应		提取回收率	
	数值($\bar{X} \pm s$)	RSD	数值($\bar{X} \pm s$)	RSD
莫西沙星	100.67 ± 2.93	2.91	96.97 ± 2.53	2.61
	102.10 ± 3.77	3.69	99.75 ± 1.04	1.05
	103.04 ± 6.13	4.59	103.23 ± 3.41	3.30
左氧氟沙星	107.58 ± 9.09	8.45	103.31 ± 8.98	8.69
	103.78 ± 1.80	1.74	101.23 ± 2.80	2.77
	100.58 ± 2.35	3.33	104.07 ± 3.57	3.43
利奈唑胺	96.73 ± 3.36	3.48	102.02 ± 4.65	4.56
	99.44 ± 4.17	4.20	101.87 ± 2.63	2.58
	100.97 ± 2.98	3.27	100.60 ± 3.86	3.83
丙硫异烟胺	98.11 ± 3.28	3.35	103.00 ± 4.75	4.61
	97.96 ± 2.42	2.47	100.32 ± 3.20	3.19
	100.70 ± 3.80	3.93	101.97 ± 4.41	4.33
对氨基水杨酸钠	96.42 ± 3.02	3.14	106.83 ± 2.77	2.59
	100.28 ± 2.78	2.78	98.60 ± 2.72	2.76
	100.96 ± 1.53	2.59	99.26 ± 3.27	3.29

本研究中监测品种主要根据我院常用二线抗结核药物品种,查阅文献可知,莫西沙星、左氧氟沙星、利奈唑胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠在成人患者血液中的峰值浓度参考范围分别为 3~5 $\mu\text{g/mL}$, 8~13 $\mu\text{g/mL}$, 12~26 $\mu\text{g/mL}$, 1~5 $\mu\text{g/mL}$, 20~60 $\mu\text{g/mL}$ ^[4,13-14]。据此设定其线性范围,最低点设在监测下限 10 倍以下,线性范围最高点大于参考范围的 2 倍,完全满足临床对

不同患者用药的测定需要。

样品的前处理采用最常用且简单易操作的乙腈蛋白沉淀法,考察了不同比例甲醇、乙腈直接沉淀蛋白,不同配比流动相系统。结果发现,以乙腈为沉淀剂时相对灵敏度高,待测成分峰形好;在水相中添加甲酸可提高离子化效率,而沉淀蛋白后在上清液上加 2 倍体积 0.1% 甲酸-水溶液,可在不影响准确定量的同时降低基质效应。采用梯度洗脱方法,各药物的峰形均较好,目标峰均出现在 1 min 及以后,可避免血浆中内源性物质的干扰。

二线抗结核药物的药品不良反应相对较多,用药期间需密切监测疗效和药品不良反应,必要时进行剂量或药物调整。若服用左氧氟沙星、莫西沙星,避免长时间暴露于阳光或紫外线,建议使用防晒措施;多喝水,保持 24 h 排尿量在 1 200 mL 以上,防止结晶尿。若服用利奈唑胺,需定期监测血常规,关注血小板、血红蛋白和白细胞计数等指标。若服用丙硫异烟胺、对氨基水杨酸钠,需定期监测肝功能。通过上述措施,有效提高患者的耐受性和依从性,从而提高结核病的治疗成功率。

综上所述,本研究中建立了同时检测我院 5 种常用二线抗结核药物血药浓度的 UPLC-MS/MS 法,样品前处理简单,采用乙腈蛋白沉淀处理,样品使用量少(仅需 100 μL 血浆,样本分析速度快(仅需 3 min),且干扰少,方法简单可行,可满足临床大样本量的血药浓度测定需求,还需进一步深入研究,为临床个体化用药提供依据,以期保证患者的疗效、减少耐药风险和预防药品不良反应发生。

参考文献

[1] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版)[J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073.

[2] NAHID P, MASE SR, MIGLIORI GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS / CDC / ERS / IDSA clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(10): e93-e142.

[3] MARANCHICK NF, PELOQUIN CA. Role of therapeutic drug monitoring in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis [J]. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, 2024, 36: 100444.

[4] 陆宇, 朱慧. 抗结核药治疗药物监测临床应用专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 867-873.

[5] 郭少晨, 朱慧, 郭超, 等. 909 例结核病患者一线抗结核药物血药浓度监测结果分析[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(7): 744-749.

[6] HEYSELL SK, MOORE JL, PELOQUIN CA, et al. Outcomes and Use of Therapeutic Drug Monitoring in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Treated in Virginia, 2009-2014[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2015, 78(2): 78-84.