

• 综 述 •

液相色谱-串联质谱法在抗菌药物 TDM 中的应用研究进展

刘红霞, 王俊玲, 杨锦四, 李秀萍, 李宏伟[△]

(曲靖市第一人民医院检验中心, 云南 曲靖 655000)

[摘 要] 抗菌药物的不合理应用除了会增加耐药的发生率, 还会导致严重不良反应, 降低患者用药依从性, 从而影响疗效, 增加治疗的经济负担。液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)结合色谱强大的分离能力和质谱灵敏特异的鉴别定量能力, 具有高灵敏度、高特异性和高分辨率的优点。治疗药物监测(TDM)利用定量药理模型, 以药物治疗窗为基准, 制订适合患者的个体化给药方案, 可提高药物治疗效果, 减少或避免药物不良反应, 同时也可以提高患者用药依从性。目前, LC-MS/MS 已成为进行 TDM 的主要技术。该文综述了 LC-MS/MS 在抗菌药物 TDM 中的应用研究进展, 以期为临床提供参考。

[关键词] 液相色谱-串联质谱; 抗菌药物; 治疗药物监测

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.06.045 **中图法分类号:**R969.1

文章编号:1009-5519(2025)06-1507-05 **文献标识码:**A

Research Progress on Application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in TDM of antibacterial drugs

LIU Hongxia, WANG Junling, YANG Jinsi, LI Xiuping, LI Hongwei[△]

(Inspection Center, Qujing First People's Hospital, Qujing, Yunnan 655000, China)

[Abstract] Irrational use of antibiotics will not only increase the incidence of drug resistance, but also lead to serious adverse reactions, reduce the medication compliance of patients, thus affecting the curative effect and increasing the economic burden of treatment. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) has the advantages of high sensitivity, high specificity and high resolution, which combines the powerful separation ability of chromatography and the sensitive and specific identification and quantification ability of mass spectrometry. Therapeutic drug monitoring(TDM) uses the quantitative pharmacological model and takes the drug treatment window as the benchmark to formulate the individualized drug administration scheme suitable for patients, which can improve the drug treatment effect, reduce or avoid adverse drug reactions, and improve the medication compliance of patients. At present, LC-MS/MS has become the main technology for TDM. This article reviews the research progress of LC-MS/MS in the application of antibacterial TDM, in order to provide reference for clinical practice.

[Key words] Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; Antibiotics; Therapeutic drug monitoring

液相色谱(LC)是以液体作为流动相来对物质进行分离分析的技术, 适用于分离高沸点不易挥发的、受热不稳定易分解的、分子量大且不同极性的有机化合物, 以及生物活性物质及天然产物、高分子化合物等^[1]。质谱是根据样品离子的质量电荷比(M/Z)进行定性、定量的分析技术^[2]。串联质谱则是将 2 个或 2 个以上的质谱串联在一起形成的多级质谱, 串联质谱可以给出化合物的结构信息, 提高检测的选择性和专一性。液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)在分析

过程中收集的数据主要包含 3 个方面: 保留时间、前体离子的 M/Z 和产物离子的 M/Z。前体和产物离子的质量代表了分子的基本性质(分子质量和结构), 这些分子的基本性质是 LC-MS/MS 具有高特异性的基础^[3]。

治疗药物监测(TDM)通过测定患者体内药物暴露、药理标志物或药效学指标, 利用定量药理模型, 以药物治疗窗为基准, 制订适合患者的个体化给药方案, 可提高药物治疗效果, 减少或避免药物不良反应,

[△] 通信作者, E-mail: lihongwei1104@sina.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1105.004\(2025-04-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250427.1105.004(2025-04-27))

同时也可提高患者用药依从性。个体生理状态、基因、代谢的差异使得相同剂量药物产生不同的治疗效果,精准的药物浓度检测可减少细菌耐药的发生,使临床治疗安全、有效、经济。重症感染患者与健康人的药代动力学(PK)和药效学(PD)参数明显不同,TDM在提高细菌和真菌导致的感染性疾病愈合力、减少或避免不良反应方面具有重要的临床意义。临床上需要进行TDM的情况:(1)治疗指数小、安全范围窄、不良反应大的药物,如氨基糖苷类抗生素(包括链霉素、庆大霉素、阿米卡星和奈替米星等)^[4]及糖肽类抗生素(如万古霉素和替考拉宁)^[5-6]等;(2)合并脏器功能损害患者使用的药物,其肝肾功能减退,可影响药物的代谢和排泄^[7]; (3)新生儿期使用易发生严重不良反应^[8]的药物;具有非线性药代动力学性质,且药物之间相互作用比较多的药物,如伏立康唑和泊沙康唑^[9-10]等;治疗其他一些特殊部位的感染的药物。进行TDM可以监测感染部位药物浓度是否达到有效浓度,也可以减少用药过量导致的严重不良反应^[11]。目前,全球抗菌药物耐药性的增加导致多种药物对许多细菌菌株的最低抑菌浓度(MIC)逐渐增加,因此达到足够的药物浓度对于临床治疗的成功尤为关键。目前,LC-MS/MS已成为进行TDM的主要技术。抗菌药物的不合理应用除了会增加细菌耐药发生率,还会导致严重不良反应,降低患者用药依从性,从而影响疗效,增加治疗的经济负担。LC-MS/MS在TDM中应用的逐渐增多,其所采用的样本类型大多是血浆、血清,也有尿液和唾液等一些通过无创或微创方式采集的样本^[12-13]。对于一些特殊部位的感染,可采集感染部位样本进行TDM。这对于指导临床用药具有更重要的意义^[11]。本文对LC-MS/MS在抗菌药物TDM中的应用研究进展进行了综述。

1 LC-MS/MS在β-内酰胺类抗菌药物TDM中的应用

重症监护病房(ICU)患者抗菌药物的PK参数差异非常大。在病理状态下,如与脓毒症相关的炎症、休克、肝衰竭、肾衰竭等,会导致患者抗菌药物的PK参数发生改变。相关治疗方案,如血浆置换、机械通气、体外循环或连续性肾脏替代疗法等也会影响抗菌药物的PK参数。由于ICU患者状态极不稳定,除个体间差异外,还存在个体内差异。不同药物蛋白结合率不同,同种药物蛋白结合率也会因血浆浓度的改变而变化。因此,抗菌药物在这些患者中的分布和消除是不可预测的,这也可能导致尽管患者遵循了推荐的给药方案,但药物血浆浓度仍有很大差异。这些情况将会导致潜在的药物不足或过量,有治疗失败或发生

不良反应的风险。对于ICU患者的抗菌药物管理,在不同的临床病理、生理条件下,达到理想的PK/PD值的概率很低^[14]。在整个给药间隔期间,β-内酰胺类抗菌药物的游离浓度应高于致病菌的MIC,特别是在ICU患者中,甚至高于MIC的4~8倍,而浓度越高,发生不良事件的风险越高^[15]。因此,一些专家委员会已经建议ICU患者使用β-内酰胺类抗菌药物时需进行TDM^[15-17]。

NEUGEBAUER等^[18]开发了一种应用于ICU患者的LC-MS/MS,其具有较高灵敏度、特异度且快速、可靠,并可同时定量9种抗菌药物,包括阿昔洛韦、氨苄西林、哌拉西林(PIP)、头孢呋辛(CFX)、美罗培南(MEM)、他唑巴坦(TAZ)、环丙沙星(CIP)、利福平和甲硝唑。该方法仅需50 μL血浆,10 min即可完成以上不同类别的9种药物检测,可及时对ICU患者用药剂量进行调整和优化。该研究还对该方法的特异性、检出限(LOD)、定量下限(LLOQ)、线性、准确性和精密度等进行了验证,其中氨苄西林、PIP、CFX、MEM、TAZ的LOD分别为0.670、0.020、0.001、0.140、0.005 mg/L,所有药物的LLOQ均为1 mg/L。REHM等^[19]于2020年开发了可同时检测血浆中头孢菌素[头孢克洛、头孢唑林(CZO)、头孢泊肟、头孢他啶(CTZ)、CFX]、碳青霉烯类药物(厄他培南)、CIP和复方新诺明(磺胺甲噁唑和甲氧苄啶)的方法,其中头孢克洛定量范围为0.25~25.00 mg/L,CZO、CTZ、CFX均为1.00~100.00 mg/L,头孢泊肟为0.10~10.00 mg/L。而且稳定性试验结果显示,室温中除头孢克洛外,其余8种药物在血浆中至少能稳定24 h。因此,建议采血后,头孢克洛样本必须立即保存在冰水中。

RADOVANOVIC等^[20]研发了可用于常规检测10种不同抗菌药物的方法,与上述2个方法相比,其主要不同点在于增加了恶唑烷酮类药物利奈唑胺(LIN)的检测,整个方法运行时间仅5.8 min^[18-19],可在下一个给药间隔前给出结果,从而为临床剂量的调整提供依据。该研究结果显示,CZO、头孢吡肟、头孢噻肟、CTZ和氟氯西林定量范围均为0.5~250.0 mg/L,MEM、TAZ为0.2~100.0 mg/L,CIP、LIN为0.1~50.0 mg/L,PIP为1.0~500.0 mg/L。而且稳定性试验结果显示,头孢吡肟、TAZ、MEM、PIP在全血中比在血浆中更稳定,而CIP、氟氯西林在血浆中更稳定,CZO、头孢噻肟、LIN在全血和血浆中都稳定,所有分析物均可在-80℃血浆中长期保存至少8个月,与其他研究结果一致^[21-23]。FELIU等^[24]研发了能同时检测15种抗菌药物的方法,所检测抗菌药

物包括 β -内酰胺类药物、恶唑烷酮类药物、氟喹诺酮类药物、达托霉素(DAP)和克林霉素。该方法准确、灵敏,在样本前处理时只需进行简单的蛋白沉淀(PP)即可,用于临床常规检验非常方便。LU 等^[25]研发了能同时检测 18 种抗菌药物的方法,与上述方法的最大的不同之处在于增加了伏立康唑和卡泊芬净的检测。该方法仅需 6 min 即可完成检测,18 种抗菌药物的检测准确性为 89.1%~112.4%,日内精密度为 1.4%~9.3%,日间精密度为 2.1%~7.2%,基质效应范围为 93.1%~105.8%,提取回收率为 90.1%~109.2%。2023 年,MULA 等^[26]研发了能检测 19 种抗菌药物的试剂盒,其根据药物化学性质和临床实践中最常用药物组合将抗菌药物分成 2 组,A 组包括头孢地尔、CTZ、头孢曲松、头孢吡普、舒巴坦、TAZ、法硼巴坦、PIP、阿维巴坦、头孢洛林、头孢洛生;B 组包括达巴万星、DAP、LIN、特地唑胺、莫西沙星、左氧氟沙星、厄他培南、MER。除了舒巴坦、法硼巴坦是在电喷雾离子源(ESI)负离子模式下检测,其余都是在 ESI 正离子模式下检测。该方法成功对 19 种抗菌药物进行了分组,并优化了提取步骤,为了最大限度地回收与血浆蛋白高度结合的达巴万星和 DAP,增加了一个冷冻沉淀步骤,即在血浆样本中加入萃取试剂混匀后,将样本放置于 -20°C 下 10 min,可最大限度地增加蛋白质沉淀。采用 LC-MS/MS 检测更多亲脂性化合物中有严重干扰作用的磷脂部分时,则将样本放置于 -20°C 下 10 min 后以 10 000 r/min 离心 10 min 进一步去除。考虑到近年来多药耐药的增加,该方法也可用于检测头孢立定等新一代头孢菌素、新型的糖肽类抗菌药物达巴万星、 β -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦、他唑巴坦、法硼巴坦与头孢菌素等。

碳青霉烯类抗菌药物是抗菌谱最广、抗菌活性最强的非典型 β -内酰胺抗菌药物,包括亚胺培南、MEM 和厄他培南等,因其具有对 β -内酰胺酶稳定及毒性低等特点,已成为治疗严重细菌感染最主要的抗菌药物之一。随着临床上这类抗菌药物的广泛使用,耐药菌株也不断增多^[27]。对碳青霉烯类抗菌药物进行 TDM,可减少耐药的发生,提高治疗效果,这对临床合理用药具有非常重要的意义。WŁODARSKI 等^[28]采用薄膜微萃取技术联合 LC-MS/MS 对 ICU 中呼吸机相关肺炎(VAP)患者血液和支气管肺泡灌洗液(BAL)标本中的游离 PIP 和亚胺培南进行定量检测,并通过最终的检测浓度直接确定抗菌药物的生物活性部分,结果显示,PIP 的 LLOQ 为 0.02 mg/L,亚胺培南的 LLOQ 是 0.05 mg/L,提示该方法具有高选择性、高灵敏度、高准确度、不受基质相关因素影响的特

点。该研究揭示了 PIP 和亚胺培南从血液进入反映细菌感染部位的 BAL 的渗透性差、药物与血浆蛋白的非线性结合及药物对肌酐清除率的特异性依赖。CAO 等^[29]建立并验证了检测干血浆斑(DPS)中 MEM 浓度的 LC-MS/MS,并对 MEM 在 DPS 和血浆样本中的稳定性进行了验证,结果显示,MEM 在 DPS 中比在血浆样本中更稳定。该方法在样本前处理阶段只需要进行简单的乙腈 PP,其操作简单,LLOQ 为 0.5 mg/L,线性范围为 0.5~50.0 mg/L, $r^2 \geq 0.995$,且 DPS 中 MEM 浓度与血浆中的浓度无明显偏倚。采用 DPS 进行 MEM TDM,方便远距离运输。姜锡娟等^[30]开发了检测脑脊液中 MEM 的新方法,其只需要 10 μL 脑脊液即可完成检测,比 BELLOUARD 等^[31]的 100 μL 更少,更适用于儿童患者。该研究结果显示,脑脊液中 MEM 的定量范围为 0.01~50.0 mg/L,LLOQ 为 0.01 mg/L,更灵敏。MEM-法硼巴坦是碳青霉烯类与首个硼酸基 β -内酰胺酶抑制剂的组合,在治疗中加入法硼巴坦,可通过阻断 β -内酰胺酶促进 MEM 降解,使其恢复抗菌作用。这种抗菌药物组合扩大了治疗革兰氏阴性多重耐药菌感染的用药选择范围。MEM-法硼巴坦组合已获欧洲药品管理局的批准,可用于治疗复杂尿路感染、复杂腹腔内感染和医院获得性肺炎,包括 VAP。BARONE 等^[32]建立了同时定量检测微量血浆中 MEM 和法硼巴坦的 LC-MS/MS,其只需要 3 μL 血浆,且运行时间更短,只需 4 min。该研究结果显示,MEM 和法硼巴坦的 LLOQ 均为 0.1 mg/L,方法灵敏度更高,线性范围更宽(0.1~100.0 mg/L)。

2 LC-MS/MS 在氨基糖苷类抗菌药物 TDM 中的应用

氨基糖苷类抗菌药物安全范围窄且不良反应大,已成为临床常规 TDM 项目。氨基糖苷类抗菌药物可干扰细菌蛋白质合成的各个环节,有严重的耳毒性和肾毒性,还可导致神经肌肉麻痹、剥脱性皮炎等过敏反应。通过 TDM 对患者的给药剂量和给药间隔进行合理调整,可达到理想 PK/PD 值,从而提高药物疗效,预防或减少不良反应的发生^[33]。ANIBALETTO DOS SANTOS 等^[34]开发、验证了检测血浆中庆大霉素的超高效 LC-MS/MS(UPLC-MS/MS),其采用固相萃取(SPE)方法对样本进行前处理,线性范围为 0.2~40.0 mg/L。与上述方法相比,该方法用 SPE 进行样本前处理,具有干扰少、灵敏度高特点,但提取步骤相对复杂、成本高。同年,SAMB 等^[13]开发了采用新生儿唾液检测庆大霉素的方法,在检测唾液中庆大霉素浓度的同时,也可检测血浆中的药物浓度,并

通过构建的模型描述唾液和血浆中庆大霉素浓度之间的关系。该研究结果显示,应用唾液进行庆大霉素 TDM 是可行的,而且唾液与血浆中 TDM 的精密度差异可能无临床意义,尤其是对于早产儿,可以采用唾液这一无创且易得的样本进行庆大霉素 TDM。

阿米卡星引起的肾毒性、耳毒性和神经肌肉毒性呈剂量依赖性,这与高龄、肾衰竭、治疗持续时间、较高谷浓度,以及联合使用其他耳毒性、肾毒性和神经毒性药物及其他可能因素相关。对于高危患者,应同时监测血药浓度和肾功能,以避免可能的不良反应。XU 等^[35]建立了定量血浆中阿米卡星的 LC-MS/MS,其收集 100 μ L 血浆用 PP 进行前处理,运行时间为 7 min,定量范围是 0.1~100.0 mg/L, LLOQ 是 0.1 mg/L。依替米星是第 4 代氨基糖苷类抗菌药物,用于治疗革兰阴性和革兰阳性细菌感染时,具有强大的活性和低毒性。CUI 等^[12]建立并验证了可快速、可靠、定量人血清和尿液中依替米星的 LC-MS/MS 方法。该方法所需样本量较少,只需要血清 50 μ L、尿液 25 μ L,在血清中药物浓度为 0.05~20.00 mg/L、尿液中药物浓度为 0.05~10.00 mg/L 时具有良好的线性、选择性、准确度和精密度。血清中依替米星在—80 $^{\circ}$ C 或—30 $^{\circ}$ C 下至少稳定 60 d, 25 $^{\circ}$ C 稳定 18 h,—80~25 $^{\circ}$ C 反复冻融 4 次依然稳定。前处理后的样品若不能及时检测,可在 10 $^{\circ}$ C 下存放 72 h。尿液中依替米星较在血清中更稳定,—80 $^{\circ}$ C 或—30 $^{\circ}$ C 下至少稳定 120 d, 25 $^{\circ}$ C 可稳定 24 h,—80~25 $^{\circ}$ C 反复冻融 5 次依然稳定。在前处理后的样本中,依替米星可稳定 68 h。

3 LC-MS/MS 在糖肽类抗菌药物 TDM 中的应用

万古霉素和替考拉宁为第 1 代糖肽类抗菌药物,目前多应用 VAN 治疗颅内革兰阳性菌感染,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林表皮葡萄球菌感染^[36]。糖肽类抗菌药物的不良反应有浓度依赖性的耳毒性和肾毒性,在应用 VAN 治疗患儿过程中,高达 25% 的患儿发生肾毒性^[5-6]。MOORTHY 等^[37]开发了体积吸收微量采样 (VAMS) 技术联合 LC-MS/MS 检测小体积 (20 μ L) 人全血中 VAN 浓度的方法,其 LLOQ 为 1.0 mg/L,定量范围为 1.0~100.0 mg/L。VAMS 的优点包括采血量少、染风险低、操作更简便、患者接受度高,可减轻静脉穿刺引起的焦虑,其与 LC-MS/MS 联合,更有利于临床应用^[38]。李宁红等^[39]建立了检测人血浆中 TEI A2-1、A2-2、A2-3、A2-4 和 A2-5 5 种主要成分总浓度的 LC-MS/MS,其运行时间为 4.6 min, LLOQ 为 1.0 mg/L,总浓度线性范围为 1.0~60.0 mg/L。相较于单一

成分的定量,该方法定量总浓度的结果更准确。谭磊等^[40]建立了测定人血浆中雷莫拉宁的 UPLC-MS/MS,其 LOD 为 0.003 mg/L, LLOQ 为 0.01 mg/L。

4 小 结

TDM 是临床上一种整合 PK/PD 参数以优化和实现个性化用药的重要方法,药物剂量的个体化调整可以改善治疗效果,减少不良反应,并降低发生耐药性的风险。目前,LC-MS/MS 在 TDM 领域发挥着重要作用。基于 LC-MS/MS 的高灵敏度、高特异性和可以同时检测多种药物的高通量特性,越来越多的 TDM 方法被开发出来。但是,LC-MS/MS 仍然存在很多挑战,如设备昂贵、前期投入高、维修成本高、对实验室人员要求较高、培养专业实验人员周期较长、一些分析物的检测缺少参考方法或无相应的参考范围等。

参考文献

[1] 于世林. 高效液相色谱方法及应用[M]. 第 2 版. 北京: 化学工业出版社, 2004: 225.

[2] PITT J J. Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry[J]. Clin Biochem Rev, 2009, 30(1): 19-34.

[3] 杨松成. 有机质谱在生物医药中的应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 117.

[4] 张清泉, 黄坚侯, 林志强. 氨基糖苷类药物检测方法的进展, 应用及挑战[J]. 海峡药学, 2023, 35(4): 1-6.

[5] 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.

[6] 沈琮, 陈文倩, 张相林. 替考拉宁治疗药物监测进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(7): 890-894.

[7] 许敏, 吴巧稚. 肾功能不全患者应用抗菌药物的剂量调整[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(2): 257-258.

[8] 祁兢晶, 罗德凤, 邱双凤. 新生儿万古霉素应用中的血药浓度药学监测[J]. 海峡药学, 2020, 32(3): 112-116.

[9] 任佳秀, 倪受东, 李萌, 等. 伏立康唑的治疗药物浓度监测影响因素的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1545-1548.

[10] 孙爱宁, 夏瑞祥, 张义成, 等. 泊沙康唑注射液在侵袭性真菌病高危患者中的药代动力学和安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(10): 1101-1105.

[11] WIESLI M G, LIVIO F, ACHERMANN Y, et al. Wound fluid ceftriaxone concentrations after local application with calcium sulphate as carrier material in the treatment of orthopaedic device-associated hip infections[J]. Bone Joint Res, 2022, 11(11): 835-842.

[12] CUI X G, ZHENG X, REN J W, et al. Development and validation of two bioanalysis methods for the determination of etimicin in human serum and urine by liquid chro-

- matography-tandem mass spectrometry; applications to a human pharmacokinetic and breakpoint study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1076046.
- [13] SAMB A, KRUIZINGA M, TALLAHI Y, et al. Saliva as a sampling matrix for therapeutic drug monitoring of gentamicin in neonates: a prospective population pharmacokinetic and simulation study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(4): 1845-1855.
- [14] MABILAT C, GROS M F, NICOLAU D, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39(5): 791-797.
- [15] GUILHAUMOU R, BENABOUD S, BENNIS Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the french society of pharmacology and therapeutics (société française de pharmacologie et thérapeutique-sfpt) and the french society of anaesthesia and intensive care medicine (société française d'anesthésie et réanimation-sfar)[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 104.
- [16] BODMANN K F, GRABEIN B, KRESKEN M, et al. Kalkulierte parenterale initialtherapie bakterieller erkrankungen bei erwachsenen - update 2018 [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019, 144(11): 729-733.
- [17] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [18] NEUGEBAUER S, WICHMANN C, BREMER-STRECK S, et al. Simultaneous quantification of nine antimicrobials by LC-MS/MS for therapeutic drug monitoring in critically ill patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(1): 29-37.
- [19] REHM S, RENTSCH K M. LC-MS/MS method for nine different antibiotics[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 511: 360-367.
- [20] RADOVANOVIC M, DAY R O, JONES G D R, et al. LC-MS/MS method for simultaneous quantification of ten antibiotics in human plasma for routine therapeutic drug monitoring [J]. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*, 2022, 26: 48-59.
- [21] DECOSTERD L A, MERCIER T, TERNON B, et al. Validation and clinical application of a multiplex high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry assay for the monitoring of plasma concentrations of 12 antibiotics in patients with severe bacterial infections[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2020, 1157: 122160.
- [22] MORTENSEN J S, JENSEN B P, ZHANG M, et al. Preanalytical stability of piperacillin, tazobactam, meropenem, and ceftazidime in plasma and whole blood using liquid Chromatography-Tandem mass spectrometry[J]. *Ther Drug Monit*, 2019, 41(4): 538-543.
- [23] BARCO S, MESINI A, BARBAGALLO L, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry platform for the routine therapeutic drug monitoring of 14 antibiotics: Application to critically ill pediatric patients[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 186: 113273.
- [24] FELIU C, KONECKI C, CANDAU T, et al. Quantification of 15 antibiotics widely used in the critical care unit with a LC-MS/MS system: an easy method to perform a daily therapeutic drug monitoring [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(12): 1214.
- [25] LU W, PAN M, KE H, et al. An LC-MS/MS method for the simultaneous determination of 18 antibacterial drugs in human plasma and its application in therapeutic drug monitoring[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1044234.
- [26] MULA J, CHIARA F, MANCA A, et al. Analytical validation of a novel UHPLC-MS/MS method for 19 antibiotics quantification in plasma: Implementation in a LC-MS/MS Kit [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114790.
- [27] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年细菌耐药性监测报告[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(1): 15-31.
- [28] WŁODARSKI R, ŻUCHOWSKA K, FILIPIAK W. Quantitative determination of unbound piperacillin and imipenem in biological material from critically ill using thin-film microextraction-liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 926.
- [29] CAO H W, JIANG Y, WANG S M, et al. Dried plasma spot based LC-MS/MS method for monitoring of meropenem in the blood of treated patients [J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1991.
- [30] 姜锡娟, 张古英, 尹志萍, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定儿童微量脑脊液中美罗培南浓度[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(22): 34-37.
- [31] BELLOUARD R, DESLANDES G, MORIVAL C, et al. Simultaneous determination of eight β -lactam antibiotics in human plasma and cerebrospinal fluid by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 178: 112904.
- [32] BARONE R, CONTI M, GIORGI B, et al. Fast and sensitive method for simultaneous quantification of meropenem and vaborbactam in human plasma microsamples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring[J]. *ANTIBIOTICS-BASEL*, 2023, 12(4): 719.

还处于起步探索阶段,而且对教师的计算机技术水平要求也较高,还需要 3D 打印机和打印材料,且模型设计制作^[12]需要的时间也较长,费用也较高。随着 3D 打印技术的应用越来越广泛^[13],相信将来,随着计算机技术的不断发展,3D 打印模型在教学领域会应用得更加广泛,前景会更好。

综上所述,将 3D 打印教学模型技术应用于骨科护理教学中,可使髌关节脱位的教学直观化、形象化,这样不仅可提高教学吸引力,还可让护理专业学生更好地理解解剖学知识和生物力学知识,加深其对髌关节脱位治疗方法和护理要点的理解,从而提高教学效率和教学质量。

参考文献

[1] 何彬,刘豪,赵金秋. 3D 打印技术在骨科创伤疾病教学中的应用进展[J]. 中国继续医学教育, 2024, 16(2): 186-189.

[2] 彭祥,双峰,胡炜,等. 3D 打印技术在复杂骨盆髌臼骨折术前教学中的应用效果[J]. 医疗装备, 2024, 37(4): 54-56.

[3] 刘莹松,赵猛. 3D 打印技术在创伤骨科中的应用进展[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2021, 18(2): 76-79.

[4] 王寅珏. 3D 打印技术在高职教学中的应用研究[J]. 科技风, 2023(33): 129-131.

(上接第 1511 页)

[33] 邓阳,肖亦莎,李昕,等. 氨基糖苷类抗生素治疗药物监测及其毒理机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(12): 1085-1092.

[34] ANIBALETTO DOS SANTOS A L, CEZIMBRA DA SILVA A C, DE LIMA FELTRACO LIZOT L, et al. Sensitive determination of gentamicin in plasma using ion-exchange solid-phase extraction followed by UH-PLC-MS/MS analysis [J]. Pract Lab Med, 2021, 26: e00246.

[35] XU L J, CHENG X F, ZHU G H, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin: quantification in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and work experience of clinical pharmacists[J]. Eur J Hosp Pharm, 2022, 29(e1): e77-e82.

[36] 冯朴琼,何瑾,张峻,等. 基于 AUC_(0~24 h)结合 JPKD 软件的万古霉素个体化药学服务实践[J]. 中国临床药学

[5] 任虹,杨青梅. 3D 打印技术在骨科护理中的应用现状[J]. 护理与康复, 2020, 19(5): 36-38.

[6] 王刚,洪小杨,周更须. PBL 教学法结合 3D 打印技术在小儿心脏外科临床教学中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2023, 15(22): 72-75.

[7] 邹阿鹏,李传波,安丰敏. 3D 打印技术在运动医学骨科临床教学中的应用研究[J]. 中国继续医学教育, 2022, 14(13): 144-147.

[8] 贾宇,季长高,郑苘,等. 3D 打印脊柱侧弯模型在骨科护理教学中的应用[J]. 继续医学教育, 2021, 35(8): 33-35.

[9] 杨大志,黄坤,龙域丰,等. 3D 打印技术在骨科临床本科教学中的应用[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(10): 1616-1617.

[10] 周庆仁,王曼佳,周贤熙. 3D 打印技术在护理学教学中的应用探讨[J]. 中国现代医生, 2023, 61(3): 99-100.

[11] 王晓盼,刘潇辰,吴敏,等. 3D 打印技术在髌臼骨折临床教学中的应用研究[J]. 中华全科医学, 2023, 21(10): 1770-1773.

[12] 张芳,洪文明. 3D 打印技术在神经外科护理实习教学中的应用[J]. 中华全科医学, 2023, 21(9): 1590-1592.

[13] 周贤熙,宋述财,周丽亭. 3D 打印技术在人体解剖学实验教学中的应用探讨[J]. 中国现代医生, 2022, 60(25): 122-124.

(收稿日期: 2024-04-11 修回日期: 2024-10-02)

杂志, 2022, 31(9): 709-711.

[37] MOORTHY G S, DOWNES K J, VEDAR C, et al. A whole blood microsampling assay for vancomycin: development, validation and application for pediatric clinical study[J]. Bioanalysis, 2020, 12(18): 1295-1310.

[38] 蓝倩雯,潘永圣,尹利民. VAMS 与 LC-MS/MS 技术联合及其临床应用的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(19): 2902-2906.

[39] 李宁红,向东,余恒毅,等. 液相色谱串联质谱法测定人血浆中替考拉宁的血药浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(23): 2488-2492.

[40] 谭磊,邓芬芳,卢祝靓子,等. 人血浆中雷莫拉宁的超高效液相色谱串联三重四级杆质谱测定法[J]. 环境与健康杂志, 2021, 38(3): 259-261.

(收稿日期: 2024-12-06 修回日期: 2025-04-03)