

# 关于一种基于 LC-MS 的人血清中阿米卡星的检测方法的探究

海 云

(杭州度安医学检验实验室有限公司 浙江杭州 310000)

**摘要:** 随着个体化医疗的深入发展和精准用药的需求日益增长, 血药浓度监测控制技术成为了临床药学研究的重要方向。其中, 基于液相色谱-质谱联用 (LC-MS) 技术的人血清中阿米卡星血药浓度监测控制技术, 因其高精度、高灵敏度以及高特异性, 在近年来的发展中受到了广泛关注。

**关键词:** LC-MS 技术; 阿米卡星; 检测方法; 技术探究

## 引言

在现代医疗实践中, 个体化医疗和精准用药已成为提高治疗效果、降低药物不良反应风险的关键。其中, 血药浓度监测控制技术作为实现这一目标的重要手段, 已逐渐受到临床医生和研究人员的广泛关注。特别是对于那些具有较窄治疗窗口和严重不良反应风险的药物, 如阿米卡星, 血药浓度监测控制显得尤为重要。阿米卡星作为一种氨基糖苷类抗生素, 在临床上广泛应用于治疗多种革兰氏阴性菌感染。然而, 由于其具有潜在的肾毒性和耳毒性, 其使用必须严格控制在安全有效的范围内。因此, 实时监测患者体内阿米卡星的浓度变化, 对于确保药物治疗的有效性和安全性至关重要。

基于 LC-MS 技术的阿米卡星血药浓度监测控制研究, 不仅有助于实现阿米卡星的个体化用药和精准治疗, 还能够为其他具有类似特性的药物提供有益的借鉴和参考。因此, 本文旨在深入探究基于 LC-MS 技术的人血清中阿米卡星血药浓度监测控制方法, 以期临床医生和研究人员提供新的思路和方法, 推动个体化医疗和精准用药的发展。

## 1. 血药浓度监测控制技术概述

### 1.1 血药浓度监测控制技术的重要性

血药浓度监测控制技术在现代医疗实践中具有相当显著的作用。它不仅能显著提升治疗效果, 通过实时了解药物在患者体内的浓度变化, 确保药物浓度维持在最佳治疗范围, 从而使药物发挥出最大的疗效。这一技术还能有效降低药物不良反应的风险, 特别是针对那些具有较窄治疗窗和潜在严重副作用的药物, 如阿米卡星。通过监测药物浓度, 医生可以迅速发现药物浓度过高或过低的情况, 并据此调整治疗方案, 从而避免药物中毒、耐药性等不良反应的发生。此外, 血药浓度监测控制技术是实现个体化医疗和精准用药的关键环节。由于患者的身体条件和药物代谢能力存在差异, 个体化医疗和精准用药成为了现代医疗的重要趋势。通过监测药物浓度, 医生可以根据患者的具体情况制定个性化的给药方案, 确保药物治疗的安全性和有效性。血药浓度监测控制技术还能缩短用药剂量摸索的时间, 为特殊患者群体如婴幼儿、孕产妇、老年人和肾功能不全患者制定合适的给药方案, 从而提高患者用药的依从性和治疗效果。

### 1.2 LC-MS 技术在药物监测中的应用现状

LC-MS 技术在药物监测领域的应用现状展现出了其独特的优势和广泛的应用前景。该技术凭借其高灵敏度、高选择性和广泛的适用性, 已成为药物研究中不可或缺的工具。在药物代谢动力学研究中, LC-MS 技术能够准确鉴定和定量分析药物及其代谢产物, 为揭示药物作用机制和代谢特征提供了重要依据。同时, 它还在药物残留分析、生物标志物检测以及新药研发等领域发挥了重要作用。在临床应用上, LC-MS 技术以其高精度和高效率的特点, 被广泛应用于类固醇类激素、蛋白质组学、代谢组学等多种生物样本的检测中, 为疾病的诊断和治疗提供了有力支持。随着技术的不断进步和成本的降低, LC-MS 技术正逐步向更高灵敏度和更高通量的方向发展, 未来有望在更多领域发挥更大的作用, 为药物监测领域带来更加全面、准确和高效的技术支持。

## 2. 血药浓度监测控制技术的发展前景

### 2.1 血药浓度监测控制技术的发展趋势

血药浓度监测控制技术的发展正展现出一种多元化、智能化和全球化的趋势。随着科技的不断进步, 特别是 LC-MS/MS 等高精度技术的广泛应用, 使得血药浓度监测的精准度和灵敏度得到了显著提升, 为个体化用药提供了更加可靠的数据支持。未来的血药浓度监测控制技术将更加注重智能化和自动化, 通过内置智能算法和数据分析软件, 能够自动识别样本类型、快速处理大量数据, 并实现结果的实时输出和预警功能, 这将极大提高监测效率并降低人为操作误差。在未来, 血药浓度监测控制技术将继续向着更高精度、更智能化、更便携化的方向迈进, 为临床提供更加高效、准确的血药浓度监测服务。

### 2.2 血药浓度监测控制技术的未来挑战

血药浓度监测控制技术在未来的发展道路上, 同样也面临着多重挑战与机遇并存的局面。技术创新与成本平衡是首要的一大难题, 高精度技术如 LC-MS/MS 虽然提升了监测的准确性, 但高昂的成本限制了其广泛应用。为了实现技术的普及, 如何在确保监测质量的同时降低技术成本, 是亟须解决的问题。而技术的普及与应用本身也是一大挑战, 由于设备水平、专业人员缺乏以及医生和患者对监测重要性的认识不足, 血药浓度监测在临床实践中的应用仍不广泛。因此, 提升基层医院的设备水平、加强专业人员培训, 并提高临床医生和患者对监测的认识和理解, 是推动其广泛应用的关键。此外,

质控体系与标准化、患者个体差异与监测频率、药物浓度解释与临床决策以及数据隐私与安全等方面的问题也不容忽视。建立统一的质控体系、制定个性化的监测方案、提高临床医生的解读能力和决策水平以及确保患者数据的隐私性和安全性,都是血药浓度监测控制技术未来发展中必须面临的挑战。

### 3.一种基于 LC-MS 的人血清中阿米卡星的检测技术方案

#### 3.1 现有液相色谱串联质谱方法的缺陷

阿米卡星作为一种临床上广泛使用的氨基糖苷类抗生素,现已存在很多检测方法,其中的液相色谱串联质谱方法相对传统方法而言灵敏度高,特异性好,越来越广泛地被临床采用。但目前液相色谱串联质谱方法还存在如样本检测时间长;在项目的转换时,要消耗大量时间去更换并且平衡柱子;以及对于联合用药患者,很有可能会对样本其他物质产生影响等缺陷。

#### 3.2 具体技术方案

为解决上述问题,本产品提供了一种基于 LC-MS 的人血清中阿米卡星的检测方法;包括以下步骤:

3.2.1 标准品溶液的制备:用空白基质稀释 10mg/mL 的阿米卡星溶液得到标准品储备液 W1;将标准品储备液 W1 用空白基质进行逐级稀释分别得到标准品溶液 W2-W8;

3.2.2 质控品的制备:利用空白基质依次稀释标准品储备液 W1,分别得到低质控品(LQC)、中质控品(MQC)和高质控品(HQC);

3.2.3 样本处理:精密量取生物样本 50 $\mu$ L 置于洁净的 EP 管中,加入 200 $\mu$ L 的甲醇,充分混匀,4 $^{\circ}$ C 的条件下以 12000rpm 的转速离心 5min,吸取上清液 150 $\mu$ L 置于洁净 96 孔板内即可得到待测生物样本。

3.2.4 检测的色谱条件如下:色谱柱:ACEExcel-2C18-PFP 柱,规格为 100 $\times$ 2.1mm, 2.6 $\mu$ m;流动相 A 为 0.1% 的甲酸水溶液;流动相 B 为 0.1% 的甲酸乙腈溶液;采用梯度洗脱方式;流速:0.5mL/min;柱温:40 $^{\circ}$ C;进样量:10 $\mu$ L; 3.2.5 质谱条件如下:离子源:电喷雾离子源,正离子模式;毛细管电压:5500V;离子源温度(TEM):450 $^{\circ}$ C;离子源雾化气(GS1):50psi;离子源加热辅助气(GS2):55psi;气帘气(C $\mu$ R):35psi;碰撞气(CAD):8psi;扫描模式:MRM

### 4.检测方法学考察

#### 4.4.1 方法的特异性

患者血清经过处理加内标空白样本、不加内标空白样品和最低定量限样本,分别记录待测物和内标的峰面积,计算两种空白样品中背景峰与最低定量限目标物峰面积的比值,评估方法的特异性/选择性。结果显示阿米卡星和内标峰形对称,分离良好,保留时间分别为 2.05min 和 2.04 min,内源性物质不干扰阿米卡星和内标的测定。

#### 4.4.2 线性范围、检出限和定量限

对系列混合标准工作溶液和混合内标工作溶液进行分析,采用 MultiQuant 定量软件处理,以定量离子对与内标物的峰面积比值(Y)对物质的质量浓度 X( $\mu$ g/L)进行线性回归(权重取 1/X)。结果表明,阿米卡星在 0.5~50 $\mu$ g/L 范围内线性关系良

好,回归方程为  $y=104784x+580.107$  相关系数均  $>0.999$ 。

以分子离子对的信噪比均=3 和=10 时的样品浓度作为检出限(LOD)和定量限(LOQ),结果测得阿米卡星的检出限分别为 0.1 $\mu$ g/L,定量限分别为 0.3 $\mu$ g/L,能够满足检测的要求。

#### 4.4.3 精密度实验

精密度实验是评估其测定方法准确性和可靠性的重要步骤。按欧洲药品管理局(EMA)的要求在定量限、3 倍定量限、中等浓度和高浓度进行加标回收率和精密度试验,通过连续多次测定同一样品或标准品,计算阿米卡星浓度的相对标准偏差(RSD%),以评估实验方法的精密度。血清中阿米卡星浓度相对标准偏差(RSD)为 3.34%~5.12%;结果符合 EMA 的要求。

#### 4.4.4 基质效应和提取回收率

在空白血清的前处理液中加入混合标准工作溶液制成基质标准溶液,测定峰面积,再测定相同水平溶剂标准溶液中阿米卡星的峰面积,平行测定 5 次。根据峰面积的比值计算基质效应。提取回收率为空白血清加标样品的峰面积与相同水平基质标准溶液中阿米卡星的峰面积之比,得到提取回收率。结果显示阿米卡星的检测方法基质效应低于 10%,提取回收率 95~105%。

#### 4.4.5 稳定性实验

稳定性实验分为标本处理前稳定性和处理后的溶液稳定性;实验通过真实人末梢血标本的检测结果来判定。标本处理前稳定性通过分析两种保存温度(4~8 $^{\circ}$ C 冷藏和-20 $^{\circ}$ C 冷冻)条件下 10 天和 30 天,检测样本中阿米卡星浓度随时间的变化趋势。处理后的溶液稳定性是标本处理后放置在 4~8 $^{\circ}$ C 冷藏,检测 24 小时和 48 小时后的结果。实验结果表明阿米卡星在以上条件下是稳定的。

### 结语

在深入探讨基于 LC-MS 的人血清中阿米卡星的检测方法后,我们可以清晰地看到这种方法在现代药物监测中的独特优势与广阔应用前景。基于 LC-MS 的人血清中阿米卡星的检测方法具有独特的优势和广阔的应用前景。通过不断优化和改进该技术,我们可以为临床用药的安全性和有效性提供更加有力的支持,为患者带来更好的治疗效果。

### 参考文献

- [1]基于 LC-MS 技术对镉胁迫下地钱代谢组性别响应差异研究[J].何静;易航;杨希;荣妹恬;王丽.四川大学学报(自然科学版), 2023
- [2]LC-MS/MS 鉴定木兰花碱在大鼠体内外主要代谢产物[J].魏桂杰;薛宝娟;王宏雅;张婷;郑伟;赵欣;张玉杰.药物评价研究, 2021
- [3]LC-MS/MS 法分析去水山萆苈碱在大鼠体内的药代动力学研究[J].吴瑞;刘艳芳;张芳;姚辰昊;余宇洁;张建兰;代书;万峰;南峰;李芸霞.中药与临床, 2023
- [4]LC-MS/MS 法同时测定拉考沙胺和吡仑帕奈的血浆药物浓度[J].余恒毅;徐艳娇;向东;刘璐;李喜平;刘东;贡雪凡.中国药房, 2023(16)
- [5]LC-MS/MS 同时测定人血浆中伏立康唑和泊沙康唑的浓度[J].张元元;刘维;周从亚;杨平;熊歆.中国临床药理学杂志, 2020