

人血浆中头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南浓度同时测定方法的建立^Δ

翁莉莉^{1,2*}, 张弋^{1#}, 张瑞霞¹, 吕雅瑶¹, 朱成²(1. 天津市第一中心医院药学部, 天津 300192; 2. 天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)17-2292-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.17.13



摘要 **目的** 建立同时测定人血浆中头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南浓度的方法。**方法** 以稳定同位素标记物头孢他啶-D₅、阿维巴坦-¹³C₅、氨曲南-²H₆为内标,以甲醇沉淀蛋白结合氮吹浓缩的方法进行血浆样品前处理,采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术建立同时测定人血浆中头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南浓度的定量分析方法。以ACQUITY UPLC BEH C₁₈柱为色谱柱,以0.01%甲酸-乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱,流速为0.3 mL/min,柱温为40 °C,进样量为5 μL,并采用电喷雾离子源在正、负离子模式下进行多反应监测;然后根据2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”进行方法学验证。**结果** 头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南的线性范围分别为0.04~200、0.05~50、0.01~50 μg/mL(*r*均不小于0.996),准确度的相对误差(RE)均不大于12.25%(*n*=5),精密度的RSD均不大于13.49%(*n*=5),内标归一化基质因子的RSD均小于15.00%(*n*=6),稳定性试验的RE均小于15.00%(*n*=3)。**结论** 本研究成功建立了同时测定人血浆中头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南浓度的UPLC-MS/MS方法,该方法具有良好的准确度、精密度和稳定性,可为接受头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗患者的血药浓度监测及个体化给药提供方法学支持。

关键词 超高效液相色谱-串联质谱法;头孢他啶;阿维巴坦;氨曲南;血药浓度;感染

Establishment of a method for simultaneous determination of ceftazidime, avibactam and aztreonam concentrations in human plasma

WENG Lili^{1,2}, ZHANG Yi¹, ZHANG Ruixia¹, LYU Yayao¹, ZHU Cheng²(1. Dept. of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 2. The First Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish a method for simultaneous determination of ceftazidime, avibactam and aztreonam concentrations in human plasma. **METHODS** Stable-isotope-labeled compounds ceftazidime-D₅, avibactam-¹³C₅ and aztreonam-²H₆ were used as internal standards. Plasma samples were pretreated by protein precipitation with methanol, followed by nitrogen blowing. A ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) technique was applied to develop a quantitative analytical method for simultaneous measurement of ceftazidime, avibactam and aztreonam in human plasma. An ACQUITY UPLC BEH C₁₈ column was used as the chromatographic column. Gradient elution was performed with 0.01% formic acid-acetonitrile solution as the mobile phase at a flow rate of 0.3 mL/min. The column temperature was set at 40 °C, and the injection volume was 5 μL. An electrospray ionization source was operated in both positive and negative ion modes for multiple reaction monitoring. Method validation was carried out according to the Guidelines for Bioanalytical Method Validation contained in volume IV of the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*. **RESULTS** The linear ranges of ceftazidime, avibactam and aztreonam were 0.04-200, 0.05-50, 0.01-50 μg/mL, respectively, with all correlation coefficients no less than 0.996. The relative error (RE) for accuracy was no more than 12.25% (*n*=5), and the RSD for precision was no more than 13.49% (*n*=5). The RSD of internal-standard-normalized matrix factors was less than 15.00% (*n*=6). The RE in stability tests was lower than 15.00% (*n*=3). **CONCLUSIONS** This study successfully established an UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of ceftazidime,

^Δ **基金项目** 中国健康促进基金会-公立医院高质量发展科研公益项目

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: 2921108577@qq.com

通信作者 主任药师,硕士生导师。研究方向:临床药学与个体化给药。电话:022-23627197。E-mail: wing_zh1821@sina.com

avibactam and aztreonam concentrations in human plasma. The method possesses favorable accuracy, precision and stability, and can provide methodological support for therapeutic drug monitoring and individualized medication in patients treated with these three combined drugs.

KEYWORDS UPLC-MS/MS method; ceftazidime; avibactam; aztreonam; plasma concentration; infection

目前,由多重耐药革兰氏阴性菌引发的感染已成为全球公共卫生挑战,发生该类感染的患者病死率居高不下;与此同时,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等难治性病原体的分离率也持续上升^[1-3]。我国数据显示,重症监护病房患者一旦发生多重耐药菌感染,死亡风险增加1.54~3.00倍,住院时间延长4.11~20.17 d^[1]。研究发现,产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶和金属 β -内酰胺酶(metallo- β -lactamase, MBL)的肠杆菌科细菌因对多数 β -内酰胺类抗菌药物耐药,导致临床治疗选择有限^[2]。针对产MBL菌株感染,多项指南和研究推荐采用头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南的治疗方案,其中阿维巴坦可抑制丝氨酸 β -内酰胺酶的活性,保护氨曲南免受酶水解,从而恢复氨曲南对产MBL菌株的抗菌活性^[2-3]。相关真实世界研究也显示,该方案可改善碳青霉烯耐药菌感染患者的临床结局^[4]。然而,头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南均具有明显的个体药代动力学差异,其血药暴露水平易受到肾功能变化、连续肾脏替代治疗、感染严重程度等因素影响^[5-6]。因此,对上述药物进行治疗药物监测,准确评价患者体内药物暴露水平,对于优化给药方案和提高治疗效果具有重要意义^[7]。

目前,已有研究建立了头孢他啶-阿维巴坦或氨曲南的血浆浓度检测方法^[8-9],但是缺乏同时测定这3种药物血浆浓度的方法。因此,本研究基于超高效液相色谱-串联质谱(ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)技术,建立同时测定人血浆中头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南浓度的方法,并按照2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”进行系统验证,以期接受该联合治疗方案患者的血药浓度监测及个体化给药提供方法学支持。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究采用的色谱-质谱联用系统由美国 Waters 公司提供,包括 ACQUITY UPLC I-Class 型超高效液相色谱仪、Xevo TQD 型三重四极杆质谱仪及 MassLynx V4.2 数据采集与处理软件;其他仪器主要包括 BY-G20 型高速离心机(北京白洋医疗器械有限公司)、HGC-24A 型氮气吹干仪(天津恒奥科技发展有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

头孢他啶对照品(批号 130489-201703,含量 99.9%)、阿维巴坦对照品(批号 130599-201901,含量

98.06%)均购自中国食品药品检定研究院;氨曲南对照品(批号 RFS-S20240301,纯度 99.6%)、氨曲南-²H₆(批号 1127452-94-1,同位素丰度 100%)均购自天津瑞信达生物科技有限公司;头孢他啶-D₅(批号 CDAA-749355D5,同位素丰度 100%)、阿维巴坦-¹³C₅(批号 V-990600-NU1,同位素丰度 100%)均购自成都迈达斯医药科技有限公司。甲醇、乙腈均为色谱纯,购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;甲酸为色谱纯,购自上海安谱实验科技股份有限公司;实验用水为屈臣氏蒸馏水。

1.3 人血浆样本

空白血浆为未服用任何药物的患者血浆,来源于天津市第一中心医院检验科临床检测后剩余的人血浆样本(所有空白血浆样本均通过病历系统核查,确认患者未使用过头孢他啶-阿维巴坦及氨曲南,以避免基质干扰,该操作符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”对空白基质的要求^[10])。本研究方案经天津市第一中心医院伦理委员会审查批准(伦理批号:20240808-2)。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

本研究所用色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 柱(2.1 mm×50 mm, 1.7 μ m),以 0.01% 甲酸(A)-含 0.01% 甲酸的乙腈溶液(B)为流动相进行梯度洗脱(0~0.5 min, 95%A; 0.5~0.55 min, 95%A→85%A; 0.55~2.7 min, 85%A→80%A; 2.7~3.5 min, 80%A→5%A; 3.5~3.6 min, 5%A→95%A; 3.6~5.0 min, 95%A);流速为 0.3 mL/min;柱温为 40 $^{\circ}$ C;进样量为 5 μ L。

2.1.2 质谱条件

采用电喷雾离子源,在正、负离子切换模式下进行多反应监测;离子源温度为 150 $^{\circ}$ C;毛细管电压为 1.0 kV;脱溶剂气温度为 600 $^{\circ}$ C。各分析物及其内标的质谱参数详见表 1。

表 1 各分析物及其内标的质谱参数

分析物	母离子 m/z	子离子 m/z	锥孔电压/V	碰撞电压/V	保留时间/min	离子模式
头孢他啶(定量)	547.27	468.20	30	16	1.70	+
头孢他啶(定性)	547.27	396.21	30	17	1.70	+
头孢他啶-D ₅	552.00	468.05	32	14	1.70	+
氨曲南(定量)	435.84	313.06	32	17	1.96	+
氨曲南(定性)	435.84	356.04	32	17	1.96	+
氨曲南- ² H ₆	441.78	318.99	32	17	1.94	+
阿维巴坦(定量)	264.12	97.92	42	28	0.66	-
阿维巴坦(定性)	264.12	141.99	42	28	0.66	-
阿维巴坦- ¹³ C ₅	269.05	96.03	46	21	0.66	-

2.2 溶液配制

2.2.1 头孢他啶、阿维巴坦、氨曲南相关溶液的配制

精密称取头孢他啶对照品 2.00 mg、阿维巴坦对照品 1.00 mg 及氨曲南对照品 1.00 mg, 分别加入 10% 甲醇溶液溶解并定容, 配制成质量浓度分别为 4 000、1 000、1 000 $\mu\text{g/mL}$ 的标准储备液。取上述标准储备液各适量, 按一定比例混合, 配制成头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南质量浓度分别为 2 000、500、500 $\mu\text{g/mL}$ 的混合标准储备液。取混合标准储备液适量, 以 10% 甲醇溶液逐级稀释, 配制成系列混合标准工作液。其中, 头孢他啶质量浓度分别为 2 000、1 000、400、200、40、20、4、2、0.4 $\mu\text{g/mL}$; 阿维巴坦和氨曲南质量浓度均分别为 500、250、100、50、10、5、1、0.5、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 。另外, 配制低、中、高质量浓度的质控工作液, 其中高质量浓度质控工作液中头孢他啶、阿维巴坦和氨曲南质量浓度分别为 1 600、400、400 $\mu\text{g/mL}$; 中质量浓度质控工作液中头孢他啶、阿维巴坦和氨曲南质量浓度分别为 40、10、200 $\mu\text{g/mL}$; 低质量浓度质控工作液中头孢他啶、阿维巴坦和氨曲南质量浓度分别为 0.8、1、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2.2 内标溶液的配制

精密称取头孢他啶- D_5 、阿维巴坦- $^{13}\text{C}_5$ 、氨曲南- $^2\text{H}_6$ 各 1.00 mg, 分别置于不同 5 mL 棕色容量瓶中, 以 10% 甲醇溶液溶解并定容, 配制成各内标质量浓度均为 200 $\mu\text{g/mL}$ 的储备液。取各内标储备液适量, 混合后用 10% 甲醇溶液稀释, 得混合内标工作液(头孢他啶- D_5 、阿维巴坦- $^{13}\text{C}_5$ 、氨曲南- $^2\text{H}_6$ 的质量浓度分别为 40、10、10 $\mu\text{g/mL}$)。

2.2.3 混合标准曲线样品与混合质控血浆样品的配制

精密吸取空白血浆 90 μL , 加入混合标准工作液 10 μL , 涡旋混匀 1 min, 配制成系列质量浓度的混合标准曲线样品: 头孢他啶质量浓度分别为 0.04、0.2、0.4、2、4、20、40、100、200 $\mu\text{g/mL}$, 阿维巴坦和氨曲南质量浓度均分别为 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10、25、50 $\mu\text{g/mL}$ 。

同上述方法制备头孢他啶质量浓度分别为 160、4、0.08 $\mu\text{g/mL}$, 阿维巴坦质量浓度分别为 40、1、0.10 $\mu\text{g/mL}$, 氨曲南质量浓度分别为 40、20、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 的高、中、低质量浓度混合质控血浆样品。

2.3 血浆样品前处理

精密量取空白血浆样品 100 μL 于 1.5 mL 离心管中, 加入混合内标工作溶液 5 μL , 涡旋振荡 15 s 使充分混匀; 继续加入甲醇 400 μL , 涡旋 1 min 进行蛋白沉淀; 以 13 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 200 μL 至洁净离心管中, 经氮气吹干后, 加入 5% 甲醇 100 μL 复溶, 涡旋 1 min; 再以 13 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 80 μL 进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验

分别取空白血浆、混合质控血浆样品(低质量浓度), 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析, 记录色谱图。结果(图1)显示, 头孢他啶及其内标头孢他啶- D_5 的保留时间均为 1.70 min, 阿维巴坦及其内标阿维巴坦- $^{13}\text{C}_5$ 的保留时间均为 0.70 min, 氨曲南及其内标氨曲南- $^2\text{H}_6$ 的保留时间分别为 1.96、1.94 min; 各分析物的色谱峰峰形对称, 与血浆内源性杂质及代谢产物分离完全, 无显著干扰峰出现, 表明该方法具有良好的专属性。

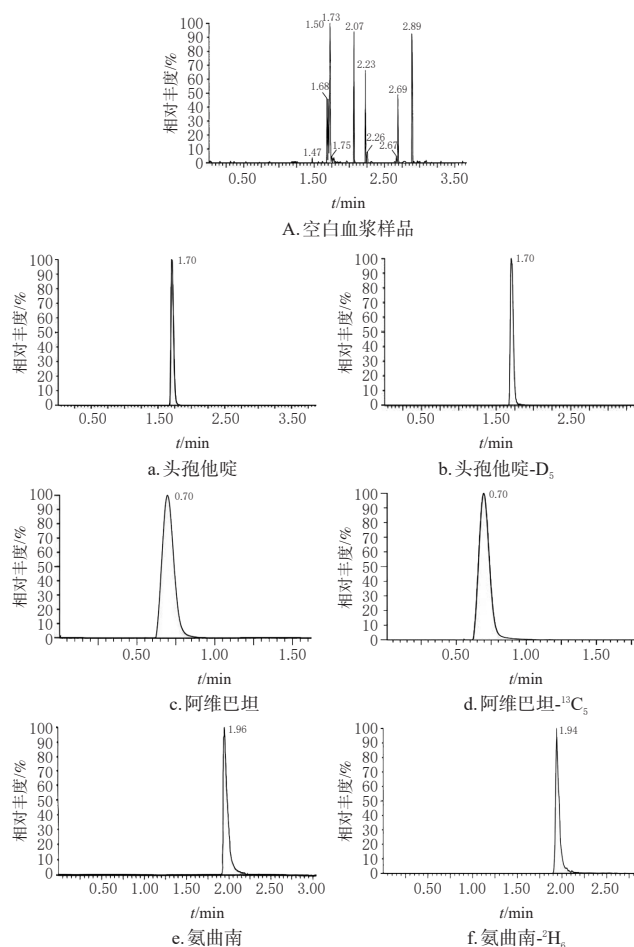


图1 专属性试验考察结果

2.4.2 标准曲线与定量下限

取“2.2.3”项下系列浓度混合标准曲线样品各适量, 每个浓度平行 3 份, 按“2.3”项下方法处理后, 再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析。以分析物质量浓度为横坐标($X, \mu\text{g/mL}$)、分析物与内标的峰面积比值为纵坐标(Y), 采用加权最小二乘法进行线性回归。结果显示, 头孢他啶的回归方程为 $Y=0.327\ 150X+0.000\ 889$ ($r=0.998$), 线性范围为 0.04~200 $\mu\text{g/mL}$; 阿维巴坦的回归方程为 $Y=0.719\ 863X-0.010\ 276$ ($r=0.997$), 线性范围

为0.05~50 $\mu\text{g/mL}$;氨曲南的回归方程为 $Y=0.723\ 209X+0.022\ 675$ ($r=0.996$),线性范围为0.01~50 $\mu\text{g/mL}$ 。另外,选取各分析物信噪比 ≥ 10 的最低质量浓度(头孢他啶质量浓度为0.04 $\mu\text{g/mL}$ 、阿维巴坦质量浓度为0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、氨曲南质量浓度为0.01 $\mu\text{g/mL}$),平行配制6份样品,进行准确度与精密度考察。结果显示,在上述质量浓度下,各分析物的相对误差(relative error, RE)均不大于14.00%,RSD均不大于13.49%($n=6$),符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”相关要求^[10],故将上述质量浓度作为各分析物的定量下限。

2.4.3 准确度与精密度试验

取“2.2.3”项下的高、中、低质量浓度混合质控血浆样品各适量,每个质量浓度平行5份,按“2.3”项下方法处理,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,以考察准确度和精密度(准确度以RE评价,精密度以RSD评价)。结果显示,头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南在低、中、高质量浓度水平下准确度的RE均不大于12.25%、精密度的RSD均不大于13.49%($n=5$),符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”相关要求^[10]。

2.4.4 基质效应

取6份不同来源的空白血浆各100 μL ,分别加入400 μL 甲醇沉淀蛋白,涡旋混匀1 min后,以13 000 r/min离心10 min;取上清液200 μL 以氮气吹干,随后分别加入低、中、高质量浓度的质控工作液及内标工作液复溶,按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录分析物与内标的峰面积比值(记为 A)。另以5%甲醇代替空白血浆,同上述方法处理后,记录分析物与内标的峰面积比值(记为 B)。以 A 与 B 的比值(即内标归一化基质因子)评价基质效应。结果显示,头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南在低、中、高质量浓度水平下内标归一化基质因子的RSD均小于15.00%($n=6$),符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”相关要求^[10],表明不同来源的血浆基质对3种分析物的定量测定无明显影响。

2.4.5 稳定性试验

(1)冻融稳定性:取“2.2.3”项下高、中、低质量浓度的混合质控血浆样品各适量,每个质量浓度平行3份,分别于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下冷冻24 h后再于室温($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)自然融化(此为第1次冻融),然后将其中2份再次于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下冷冻24 h后再于室温融化(此为第2次冻融),最后将经过2次冻融的其中1份样品于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下冷冻24 h后再于室温融化(此为第3次冻融);将上述3种冻融后样品按

“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,以考察样品的冻融稳定性。结果显示,所有样品在不同冻融条件下的测定结果与理论值的RE均小于15.00%,表明样品冻融稳定性良好。(2)血浆样品处理前及处理后稳定性:取“2.2.3”项下高、中、低质量浓度的混合质控血浆样品各适量,每个质量浓度平行3份,分别置于室温($25\text{ }^{\circ}\text{C}$)放置6、24 h和 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置6、24 h以考察血浆样品处理前的稳定性;另取“2.2.3”项下高、中、低质量浓度的混合质控血浆样品各适量,每个质量浓度平行3份,分别按“2.3”项下方法处理后,再置于上述条件下以考察血浆样品处理后的稳定性。结果显示,血浆样品处理前,头孢他啶、阿维巴坦和氨曲南在室温放置6 h及 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置24 h条件下的测定结果与理论值的RE均不大于15.00%($n=3$);血浆样品处理后,3种分析物在室温及 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 放置24 h条件下的测定结果与理论值的RE均不大于15.00%($n=3$);上述结果均符合2020年版《中国药典》(四部)“生物样品定量分析方法验证指导原则”相关要求^[10],表明血浆样品处理前及处理后的稳定性均良好。

3 讨论

3.1 内标的选择

本研究选用氘代或 ^{13}C 标记的稳定同位素作为相应分析物的内标,这些内标与分析物具有几乎一致的理化性质和色谱行为,可有效补偿样品处理过程中的损失、进样误差及基质效应^[7-8]。值得注意的是,头孢他啶- D_5 、阿维巴坦- $^{13}\text{C}_5$ 、氨曲南- $^2\text{H}_6$ 的保留时间与待测物几乎完全匹配,内标质量浓度(头孢他啶- D_5 2 $\mu\text{g/mL}$ 、阿维巴坦- $^{13}\text{C}_5$ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、氨曲南- $^2\text{H}_6$ 0.5 $\mu\text{g/mL}$)与待测物质量浓度比例适当,确保了定量准确性。

3.2 色谱条件的优化

本课题组前期系统考察了甲醇、乙腈作为有机相对分析物响应强度的影响,结果发现,当乙腈作为有机相时,头孢他啶、阿维巴坦、氨曲南均表现出更强的质谱响应信号,这可能与乙腈黏度较低、离子化效率高有关。由于阿维巴坦为强极性化合物,在 C_{18} 柱上保留较弱^[11],因此笔者优化了流动相添加剂的种类与浓度,结果发现,在流动相中添加0.1%甲酸虽然可以改善阿维巴坦色谱峰峰形,但会显著抑制其质谱响应;最终确定在流动相中添加0.01%甲酸,其可在保证阿维巴坦色谱峰峰形的同时维持检测灵敏度。另外,针对头孢他啶与氨曲南保留时间相近的问题,笔者通过调整0.55~2.7 min时段的梯度斜率,并在2.7 min后采用陡峭梯度洗脱强保留组分,实现了头孢他啶和氨曲南的良好分离,且将总分析时间控制在5 min以内,从而满足了临床高通量检测需求。

3.3 血浆样品前处理的优化

生物样品前处理方法的选择,需综合考量分析物的理化性质、生物基质的复杂程度以及临床实验室的实际检测条件。本课题组前期比较了直接蛋白沉淀后进样与甲醇沉淀蛋白结合氮吹浓缩后进样两种前处理方式,结果发现,直接蛋白沉淀后进样会导致阿维巴坦的回收率偏低,难以满足定量分析要求,这可能是因为阿维巴坦与氨曲南均属于强极性化合物^[12],在常规蛋白沉淀条件下易保留于水相。虽有研究表明,采用固相萃取或使用亲水性色谱柱可以改善强极性化合物的提取与分离效果,但固相萃取存在耗材成本较高、操作步骤烦琐、批量处理效率较低等问题^[13-14]。因此,本研究最终采用甲醇沉淀蛋白结合氮吹浓缩的进样方案,进一步考察甲醇用量、复溶溶剂配比等关键参数后,本研究确定血浆样品前处理方法为:加入400 μL 甲醇沉淀蛋白,离心取上清液行氮吹浓缩,以100 μL 5% 甲醇复溶后进样。该方法可有效富集强极性分析物、降低基质干扰、提高检测灵敏度,且在保障分析性能的基础上,节约检测成本、简化操作步骤,更适合临床大批量样品的常规分析。

综上所述,本研究成功建立了一种同时测定人血浆中头孢他啶、阿维巴坦及氨曲南浓度的UPLC-MS/MS方法,该方法准确度、精密度、稳定性良好,可为临床患者的血药浓度监测和个体化给药提供参考。然而,本研究亦存在一定局限性:(1)本研究虽完成了该方法的建立,但未纳入足够数量的临床样本进行系统应用;(2)本研究未进一步分析不同肾功能状态、血液净化方式及感染部位对3种药物血药浓度的影响。今后,本课题组将利用临床样本,进一步验证该方法在重症感染患者治疗药物监测中的应用价值。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋红升,王忠礼,王宇萍. 国内ICU多重耐药菌感染患者的疾病负担Meta分析[J]. 中国抗生素杂志, 2024, 49(4):427-437.
- [2] Horcajada J P, Gales A, Isler B, et al. How do I manage difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections? Key questions for today's clinicians[J]. Clin Microbiol Infect, 2025, 31(11):1797-1806.
- [3] Hidalgo-Tenorio C, Bou G, Oliver A, et al. The challenge of treating infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria: a narrative review[J]. Drugs, 2024, 84(12):1519-1539.
- [4] Sree R A, Gupta A, Gupta N, et al. Ceftazidime-avibactam alone or in combination with aztreonam versus polymyxins

in the management of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* nosocomial infections (CAPRI study): a retrospective cohort study from South India[J]. Infection, 2024, 52(2):429-437.

- [5] Gatti M, Cojutti P G, Pascale R, et al. Assessment of a PK/PD target of continuous infusion beta-lactams useful for preventing microbiological failure and/or resistance development in critically ill patients affected by documented gram-negative infections[J]. Antibiotics, 2021, 10(11):1311.
- [6] Soukup P, Faust A C, Edpuganti V, et al. Steady-state ceftazidime-avibactam serum concentrations and dosing recommendations in a critically ill patient being treated for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia and undergoing continuous venovenous hemodiafiltration[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(12):1216-1222.
- [7] Abdul-Aziz M H, Alfenaar J C, 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.
- [8] Cheng Y, Chen M H, Zhang B Q, et al. Rapid, simple, and economical LC-MS/MS method for simultaneous determination of ceftazidime and avibactam in human plasma and its application in therapeutic drug monitoring[J]. Clin Pharm Ther, 2022, 47(9):1426-1437.
- [9] 朱怀军,李美娟,罗雪梅,等. 液相色谱串联质谱同时测定人血浆中阿维巴坦和头孢他啶浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19):3110-3113.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020:466-472.
- [11] 王银辉,张小丽,范炜斌,等. 基于LC-MS/MS的头孢他啶-阿维巴坦钠的血药浓度测定研究[J]. 抗感染药学, 2024, 21(7):672-676, 713.
- [12] Qi Y J, Liu G X. A UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of eight special-grade antimicrobials in human plasma and application in TDM[J]. J Pharm Biomed Anal, 2022, 220:114964.
- [13] 左名江,陈新,崔浩琛,等. 液液萃取-气相色谱串联质谱法检测水中的全氟辛基磺酰胺[J]. 分析试验室, 2026, 45(1):21-26.
- [14] 刘小红,罗苹,孔芳,等. 在线固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定水源水和饮用水中50种药品和个人护理品及其代谢物的含量[J]. 理化检验-化学分册, 2025, 61(8):971-979.

(收稿日期:2026-04-01 修回日期:2026-08-19)

(本文责编:唐晓莲)