

用 UPLC – MS/MS 法测定人脑脊液中康替唑胺浓度

Determination of contezolid in human cerebro spinal fluid by UPLC – MS /MS

负菊平^{1a}, 王梓贺^{1a}, 王文静^{1b},
刘 炜^{1a}

(1. 首都医科大学 附属北京佑安医院, a. 药学部;
b. 临检中心, 北京 100069)

YUN Ju – ping^{1a}, WANG Zi – he^{1a},
WANG Wen – jing^{1b}, LIU Wei^{1a}

(1. a. Department of Pharmacy;
b. Clinical Laboratory Center, Beijing
You ' an Hospital, Capital Medical
University, Beijing 100069, China)

基金项目: 首都医科大学北京佑安医院研究型
病房示范建设基金资助项目(2 – 1 –
1 – 2n – 03 – 10 – 03)

作者简介: 负菊平(1985 –), 女, 博士研究生, 主
管药师, 主要从事临床药学及治疗药
物监测方面的相关研究

通信作者: 刘炜, 主任药师, 硕士生导师

Tel: (010) 83997776

E – mail: liuwe8090@126.com

摘要:目的 建立超高效液相色谱 – 串联质谱(UPLC – MS/MS)法测定人脑脊液中康替唑胺浓度的方法。方法 以利奈唑胺为内标(IS), 乙腈为蛋白沉淀剂。用 Waters ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ (2.1 mm × 50.0 mm, 1.7 μm) 色谱柱进行分离, 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 – 0.1% 甲酸乙腈溶液, 梯度洗脱方式, 流速为 0.4 mL · min⁻¹, 柱温为 40 °C, 自动进样器温度为 10 °C, 分析时间为 4 min。用电喷雾离子源, 正离子模式, 多反应监测扫描方式。康替唑胺监测分析离子对为 m/z 409.15 → 269.14, 利奈唑胺监测离子对为 m/z 338.14 → 195.10。考察该方法的专属性、标准曲线与定量下限、精密度与回收率、基质效应、残留效应、稀释效应及稳定性。结果 脑脊液中内源性物质对待测物利奈唑胺及内标物利奈唑胺的测定均无干扰, 方法专属性好。康替唑胺在 20 ~ 5 000 ng · mL⁻¹ 内线性关系良好, 标准曲线为 $y = 8.97 \times 10^{-4}x + 1.95 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9991$), 定量下限为 20 ng · mL⁻¹。批内、批间精密度相对标准偏差(RSD)均 < 15%, 提取回收率为 90.96% ~ 98.71%。质控脑脊液样本的平均内标归一化基质效应因子为 94.39% ~ 100.25%。稀释效应的 RSD 均 < 15%。康替唑胺脑脊液样本在室温及自动进样器内 72 h、-20 °C 和 -80 °C 储存 90 d、反复冻融 3 次均稳定, RSD 均 < 10%。结论 本方法灵敏度高、快速、简便、准确, 适用于人脑脊液中康替唑胺治疗浓度监测。

关键词: 康替唑胺; 脑脊液; 超高效液相色谱 – 串联质谱法; 治疗药物监测

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.019

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0091-05

Abstract: Objective To establish a method for determining the concentration of contezolid in human cerebro spinal fluid (CSF) using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC – MS/MS). **Methods** Linezolid as the internal standard (IS) and acetonitrile as the protein precipitant. Waters ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ (2.1 mm × 50.0 mm, 1.7 μm) chromatographic column was used for separation, with a mobile phase of 0.1% formic acid aqueous solution – 0.1% formic acid acetonitrile solution, gradient elution method, flow rate was 0.4 mL · min⁻¹, column temperature was 40 °C, automatic sampler temperature was 10 °C, the analysis time was 4 minutes. Electrospray ion source, positive ion mode, and multi – reaction monitoring scanning mode were used. The monitoring and analysis ion pairs for contezolid were m/z 409.15 → 269.14, and the monitoring ion pairs for linezolid were m/z 338.14 → 195.10. The specificity, standard curve and lower limit of quantification (LLOQ), precision and recovery rate, matrix effect, residual effect, dilution effect and stability of the method were investigated. **Results** The endogenous

substances in CSF do not interfere with the determination of the analyte contezolid and the internal standard linezolid, and the method has good specificity. Satisfactory linearity was observed within the concentration range of 20 – 5 000 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ for contezolid in CSF, the calibration curve was $y = 8.97 \times 10^{-4}x + 1.95 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9991$), and the LLOQ was 20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. Precision of the intra – batch and inter – batch relative standard deviation (RSD) < 15%, and the extraction recovery were 90.96% – 98.71%. The average normalized matrix effect factor of the quality control CSF sample were 94.39% – 100.25%. The RSD of dilution effect < 15%. The CSF samples of contezolid were stored at room temperature, in the automatic sampler for 72 hours, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 90 days, and subjected to repeated freezing and thawing three times, were stable with all of which the RSD < 10%. **Conclusion** This method is high sensitivity, rapid, simple and accurate, which is very suitable for the therapeutic drug monitoring of contezolid in human CSF.

Key words: contezolid; cerebrospinal fluid; ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; therapeutic drug monitoring

康替唑胺为恶唑烷酮类抗菌药物,2021年获得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准,用于复杂性皮肤及软组织感染。康替唑胺与利奈唑胺相比,引起血小板减少等骨髓抑制的药物不良反应风险较小^[1-2]。研究表明,康替唑胺可用于中枢神经系统结核的治疗^[3]。色谱法由于其较高的特异性及灵敏度,且样本用量少等优势,被广泛用于药物治疗浓度监测^[4-5]。本研究拟建立一种快速、高效、适用于临床大样本量的超高效液相色谱-串联质谱(ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)法测定人脑脊液中康替唑胺浓度的分析方法,并开展治疗浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM),为临床个体化用药提供参考。

材料和方法

1 材料

脑脊液 空白脑脊液,来源于首都医科大学附属北京佑安医院临检中心。

药品 康替唑胺标准品,纯度:99.92%,批号:5735-20-001,由上海盟科药业股份有限公司提供;利奈唑胺(内标, internal standard, IS),纯度:99.90%,批号:A20D11L135202,购自上海源叶生物科技有限公司。

仪器 Waters ACQUITY TQD 串联三重四极杆液质联用仪,美国 Waters 公司产品。

2 测定条件与溶液配制

本研究方法学建立和生物样本检测由首都医科大学附属北京佑安医院药学部实验室完成。

色谱条件 色谱柱: ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈ (2.1 mm × 50.0 mm, 1.7 μm); 流动相: 0.1% 甲酸水溶液(A) – 0.1% 甲酸乙腈溶液(B); 流速: 0.4

$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 自动进样器设定温度: $10\text{ }^{\circ}\text{C}$; 柱温: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样量: 10.0 μL 。梯度洗脱程序: 0 ~ 0.20 min, 15% B; 0.20 ~ 2.00 min, 15% → 60% B; 2.00 ~ 2.50 min, 60% → 98% B; 2.50 ~ 3.00 min, 98% B; 3.00 ~ 3.10 min, 98% → 15% B; 3.10 ~ 4.00 min, 15% B。

质谱条件 用电喷雾电离正离子检测模式, 选择多反应监测扫描方式; 毛细管电压: 3.5 kV; 锥孔电压: 50 V; 源温度: $100\text{ }^{\circ}\text{C}$; 脱溶剂温度: $450\text{ }^{\circ}\text{C}$; 脱溶剂气(N_2)流速: 1 000 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$; 锥孔反吹气流速: 20 $\text{L} \cdot \text{h}^{-1}$; 监测离子对康替唑胺: m/z 409.15 → 269.14; 利奈唑胺(IS): m/z 338.14 → 195.10; 碎裂电压均为 30 V; 驻留时间均为 106 ms。

储备液及工作溶液配制 称取适量康替唑胺标准品, 用甲醇溶解, 配制质量浓度为 $1\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的储备液。取适量储备液, 用超纯水依次稀释成 0.2、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、25.0、40.0 和 50.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准曲线工作溶液以 0.2、0.5、2.5、7.5、20.0 及 40.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控工作溶液, 置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存, 备用。

内标工作液配制 取适量利奈唑胺标准品, 用 50% 的乙腈水溶液稀释成 $1\text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的内标储备液。取适量储备液, 用乙腈稀释为质量浓度为 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的内标工作液, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 贮存, 备用。

标准曲线样品和质控样品配制 取空白脑脊液 90 μL , 加入系列工作液 10 μL , 涡旋振荡 30 s, 配制质量浓度分别为 0.02、0.05、0.10、0.25、0.50、1.00、2.50、4.00 和 5.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准曲线样品溶液和质量浓度分别为 0.02、0.25、0.75、2.00 及 4.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控样品溶液。

脑脊液样本处理 用蛋白沉淀法对样本进行前处理。取脑脊液样本 100 μL 于 1.5 mL 离心管中, 加入内标溶液(0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的利奈唑胺乙腈溶液)

500 μL , 涡旋振荡 1 min 后, 以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 离心温度 4°C ; 取上清液 100 μL , 加入超纯水 500 μL , 涡旋 1 min 混匀后, 再次以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 后进行测定。

3 方法学考察

专属性 取 6 份不同来源的空白脑脊液。取空白脑脊液 100 μL , 加入乙腈 500 μL , 涡旋振荡 1 min 后, 以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 取上清液 100 μL , 加入超纯水 500 μL 稀释后, 振荡涡旋 30 s, 以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 进样分析得空白图谱。取空白脑脊液 100 μL , 按照“脑脊液样本处理”, 进样分析, 得内标图谱。取空白脑脊液 90 μL , 加入 0.02 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 标准品溶液 10 μL , 按照“脑脊液样本处理”, 进样分析得标准品 + 内标的图谱。

标准曲线与定量下限 (lower limit of quantification, LLOQ) 取标准曲线脑脊液样本, 按照“脑脊液样本处理”, 以样品峰面积/内标峰面积比值 (y) 为纵坐标, 浓度 (x) 为横坐标, 用最小二乘法进行拟合, 权重系数为 $1/x^2$, 信噪比 (signal - noise ratio, S/N) 为 10, 计算 LLOQ。

精密度与回收率 配制 LLOQ 和 4 个质量浓度的质控脑脊液样本 (0.02、0.25、0.75、2.00 和 4.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 按照“脑脊液样本处理”项下操作, 每个浓度 6 份进行样本分析, 连续测定 3 d。根据当日标准曲线计算质控脑脊液样本的浓度, 根据质控样品结果考察方法的精密度和准确度。4 个质量浓度的质控脑脊液样本 (0.25、0.75、2.00 及 4.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 按照“脑脊液样本处理”项下操作, 每个浓度平行 6 份样品测定, 计算标准品与内标峰面积比值为 A ; 将人空白脑脊液处理后取上清液, 配制上述相应浓度的样品, 同法处理, 每个质量浓度平行 6 份样品测定, 计算标准品与内标峰面积比值为 B 。提取回收率 = $A/B \times 100\%$ 。

基质效应 4 个质量浓度的质控品溶液 (0.25、0.75、2.00 及 4.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 以超纯水为基质, 然后按照“脑脊液样本处理”项下操作, 每个质量浓度平行 6 份样品测定, 计算标准品与内标峰面积比值为 C , 计算基质效应为 $B/C \times 100\%$ 。

残留效应 在进样最高浓度的标准曲线样品 (5.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 后, 马上进样空白溶剂, 考察方法的残留效应。

稀释效应 本方法考察了 20 倍稀释操作的稀释效应, 将质量浓度为 40.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控工作液, 用经过前处理的空白脑脊液稀释到 2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 后测定,

平行操作 6 次。计算精密度和准确度。

稳定性 配制 LLOQ 和高质控浓度的脑脊液样本 (0.02 和 4.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 考察样本在室温、自动进样器 (10°C) 的短期稳定性, -20°C 和 -80°C 的冻融稳定性 (3 次), -20°C 和 -80°C 的长期稳定性。

结 果

1 方法学评价

专属性 康替唑胺和利奈唑胺的保留时间分别为 1.50 和 1.29 min, 且脑脊液中的内源性物质对康替唑胺及利奈唑胺的测定无干扰, 内标及待测物间无干扰, 方法专属性较好。典型色谱图见图 1。

标准曲线与 LLOQ 标准曲线与 LLOQ 康替唑胺在 20 ~ 5 000 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 线性关系良好, 标准曲线为 $y = 8.97 \times 10^{-4}x + 1.95 \times 10^{-2}$ ($r = 0.9991$), LLOQ 为 20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 康替唑胺 LLOQ 和 4 个质量浓度的质控样品批内、批间精密度相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 均 $< 15\%$, 批内、批间准确度分别为 102.00% ~ 110.60% 和 91.15% ~ 104.94%, 见表 1。

基质效应 4 种质量浓度的质控脑脊液样本的平均内标归一化基质效应因子分别 94.39% ~ 100.25%, RSD 为 6.09% ~ 8.69%, 说明基质效应不影响结果的测定。

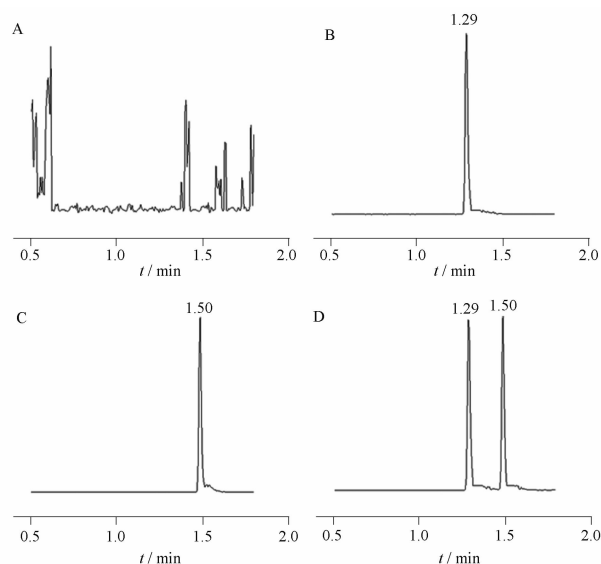


图 1 脑脊液 (CSF) 中康替唑胺及利奈唑胺 (IS) 的典型色谱图

Figure 1 Thetypical chromatogram of contezolid and linezolid (internal standard, IS) in human cerebrospinal fluid (CSF)

A: Blank (CSF); B: Linezolid (IS); C: Contezolid; D: Contezolid and linezolid (IS) in human CSF.

表1 用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定人CSF中康替唑胺的精密度和准确度

Table 1 The precision and accuracy of contezolid in human CSF by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS)

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 6)			Inter-day (n = 18)			Recovery (%)
	Concentration	RSD	RE	Concentration	RSD	RE	
	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	(ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	(%)	(%)	
20	20.02 ± 2.46	12.29	102.00	21.77 ± 1.55	7.12	91.15	—
250	274.18 ± 7.40	2.70	109.67	264.53 ± 13.75	5.20	99.86	98.71 ± 2.70
750	800.24 ± 32.61	4.08	106.70	797.23 ± 38.06	4.77	104.94	97.21 ± 6.25
2 000	2 211.93 ± 81.17	3.67	110.60	2 214.30 ± 178.47	8.06	101.50	90.96 ± 8.30
4 000	4 269.12 ± 80.96	1.90	106.73	4 260.60 ± 133.58	3.14	99.19	97.38 ± 5.70

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

残留效应 结果表明该方法的残留效应很小,符合指导原则要求。

稀释可靠性 稀释效应的批内、批间精密度 RSD 分别为 3.28% 和 6.35%,批内、批间准确度分别为 109.39% 和 109.57%,均符合生物样本检测的要求。

稳定性 康替唑胺的脑脊液样本在室温及自动进样器内 72 h、-20℃ 和 -80℃ 储存 90 d、反复冻融 3 次,RSD 均小于 10%,说明康替唑胺脑脊液样本在上述条件下均稳定。

讨 论

利奈唑胺由于其较好的抗菌活性被世界卫生组织推荐用于耐多药/利福平耐药结核病(multidrug-resistant tuberculosis,MDR/RR-TB)的二线治疗,此外研究表明在常规抗结核治疗的基础上加用利奈唑胺治疗结合性脑膜炎(tuberculous meningitis,TBM)有效率明显提高^[6-7]。但由于其骨髓抑制、神经毒性、乳酸酸中毒和其他药物不良反应,以及潜在的药物相互作用、狭窄的治疗窗口,而限制了利奈唑胺在结核的长期治疗中的应用^[8-10]。康替唑胺为新一代的恶唑烷酮类的抗菌药物,由于其特殊的药物结构,其骨髓抑制、神经毒性和乳酸酸中毒的风险较利奈唑胺更低^[11-12]。研究表明,康替唑胺体外抗结核活性与利奈唑胺类似,且脑脊液中的浓度与血浆中游离药物浓度相似^[3,13-14]。由于康替唑胺呈非线性药代动力学特征,因此,TDM 指导下的个体化用药方案的制定对提高药物的有效性至关重要。

本研究用 UPLC-MS/MS 技术,建立了一种适用于临床大样本量测定人脑脊液中康替唑胺浓度的分析方法,并进行了系统性的验证,且验证结果符合生物样本分析方案验证内容的接受标准^[15-16]。在样本前处理方面,用乙腈进行一步蛋白沉淀,且基质效应、样本回收率均符合生物样本检测的要求。在内标物

的选择方面^[17-20],由于康替唑胺和利奈唑胺均为恶唑烷酮类抗菌药物,根据《医院处方点评管理规范(试行)》^[21],药理作用机制相同的药物不建议联合使用,因此,与同位素内标相比,本研究方法选择与待测物康替唑胺药物分类及抗菌谱相似的利奈唑胺为内标物,不仅能够避免对待测物的干扰,而且能够保证方法学的准确度,此外,能够节约检测成本。

本研究建立的康替唑胺脑脊液浓度测定方法选择性好,不受内源性物质的干扰,几乎无残留效应,且样本用量少,分析速度快,特别适用于临床大样本量康替唑胺脑脊液浓度的测定。

参考文献:

[1] GORDEEV M F, YUAN Z Y. New potent antibacterial oxazolidinone (MRX-I) with an improved class safety profile [J]. *J Med Chem*, 2014,57(11): 4487-4497.

[2] ECKBURG P B, GE Y, HAFKIN B. Single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, pharmacokinetics, and food effect of oral MRX-I versus linezolid in healthy adult subjects [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017,61(4): e02181-16. 2017-03-24 [2024-05-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365677/>.

[3] GUO W, HU M, XU N, et al. Concentration of contezolid in cerebrospinal fluid and serum in a patient with tuberculous meningoencephalitis: A case report [J/OL]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023,62(2):106875. 2023-06-03 [2024-06-20]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857923001541?via%3Dihub>.

[4] Ch. P(2020) Vol III, 中华人民共和国药典 2020 版[S]. 三部. 2020:489-492.

[5] BAHRI S, BEN ALI R, ABIDI A, et al. The efficacy of plant extract and bioactive compounds approaches in the treatment of pulmonary fibrosis: A systematic review [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2017,93:666-673. 2017-09-30 [2024-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28688290>.

[6] WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; Module 4: Treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update

- [EB/OL]. 2022 - 12 - 15 [2024 - 05 - 20]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>.
- [7] 佟勃杉,赵立,赵龙山,等. 利奈唑胺片治疗结核性脑膜炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(1):14—17.
- [8] VANINO E,GRANOZZI B,AKKERMAN O W, *et al.* Update of drug - resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point [J]. *Int J Infect Dis*, 2023,130(Suppl 1):S12 - S15.
- [9] MIRZAYEV F,VINEY K,LINH N N, *et al.* World Health Organization recommendations on the treatment of drug - resistant tuberculosis,2020 update [J]. *Eur Respir J*, 2021,57(6):2003300.
- [10] BORISOV S,DANILA E,MARYANDYSHEV A, *et al.* Surveillance of adverse events in the treatment of drug - resistant tuberculosis: First global report [J]. *Eur Respir J*. 2019,54(6):1901522.
- [11] HOY S M. Contezolid;First approval[J]. *Drugs*, 2021,81(13):1587—1591.
- [12] LI B,LIU Y,LUO J, *et al.* Contezolid, a novel oxazolidinone antibiotic, may improve drug - related thrombocytopenia in clinical antibacterial treatment [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1157437. 2023 - 04 - 24 [2024 - 05 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37168994/>.
- [13] SHOEN C,DESTEFANO M,HAFKIN B, *et al.* *In vitro* and *in vivo* activities of contezolid (MRX - I) against mycobacterium tuberculosis [J/OL]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018,62(8): e00493 - 18. 2023 - 07 - 27 [2024 - 05 - 20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6105800/>.
- [14] WANG J, NIE W, MA L, *et al.* Clinical utility of contezolid - containing regimens in 25 cases of linezolid - intolerable tuberculosis patients [J/OL]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 6237—6245. 2023 - 09 - 19 [2024 - 05 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37745897>.
- [15] Ch. P(2020) Vol IV, 中华人民共和国药典 2020 版 [S]. 四部. 2020:501—506.
- [16] FDA. Bioanalytical method validation and study sample analysis [EB/OL]. 2022 - 05 - 24 [2024 - 05 - 20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m10-bioanalytical-method-validation-and-study-sample-analysis>.
- [17] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室,解放军总后勤部卫生部药品器材局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知(2015年第43号)[EB/OL]. 2015 - 08 - 27 [2024 - 05 - 20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [18] 金洁,罗敬铭,范旭东,等. 超高效液相色谱 - 串联质谱法测定人血清康替唑胺浓度及其临床应用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2024,34(3):264—266,270.
- [19] 阎佳,宋昆泽,胡媛媛,等. 液相色谱 - 串联质谱法测定人血浆中他达拉非的浓度[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(20):2474—2477.
- [20] XIE C F,ZHANG D J,WU L, *et al.* Simultaneous determination of contezolid and its metabolite M2 in human plasma and cerebrospinal fluid by ultra - high - performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (UHPLC - MS/MS) [J]. *Analytical Letters*, 2024,57(12):1798—1815.
- [21] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发《医院处方点评管理规范(试行)》的通知(2010年第28号)[EB/OL]. 2010 - 02 - 10 [2024 - 05 - 20]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/ywfw/201306/094ebc83dddc47b5a4a63ebde7224615.shtml>.

(收稿日期 2024 - 07 - 10; 本文编辑 孟海峰)

· 科学文摘 ·

导管消融术或抗心律失常药物治疗室性心动过速患者的临床研究

引自:SAPP J L, *et al.* Catheter ablation or antiarrhythmic drugs for ventricular tachycardia[J/OL]. *N Engl J Med*, 2024. 2024 - 11 - 16 [2024 - 11 - 18]. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2409501>.

此研究为一项随机、开放的多中心临床试验。研究对象为对抗心律失常药物治疗无反应史的植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter - defibrillator, ICD)、缺血性心肌病和室性心动过速的患者。将入组患者按照 1:1 的比例随机分为导管消融术组(接受导管消融术治疗)和药物组(接受索他洛尔或胺碘酮治疗)。主要治疗终点是随访期间任何原因导致的死亡,或入组后 14 d 以上,适当的 ICD 休克、室性心动过速风暴(24 h 内至少 3 次室性心动过速事件)或治疗的持续性室性心动过速低于 ICD 检测限。

该研究共入组 416 例患者,其中导管消融术组 203 例,药物组 213 例,中位随访 4.3 年。导管消融术组的患者有 103 例(50.7%)发生主要治疗终点,药物组患者中有 129 例(60.6%)发生主要治疗终点[风险比,0.75; 95% 置信区间(confidence interval, CI),0.58 ~ 0.97; $P < 0.05$]。术后 30 d 内,导管消融术组患者中,2 例患者(1.0%)发生致死性不良事件,23 例患者(11.3%)发生非致死性不良事件;药物组患者中,1 例患者(0.5%)发生抗心律失常药物治疗导致的不良事件,死于肺毒性作用,46 例患者(21.6%)死于非致命性不良事件。

该研究提示:在治疗缺血性心肌病和室性心动过速患者时,导管消融术与抗心律失常药物治疗相比,初始策略导致复合原发性终点事件的风险更低。

(孟海峰 摘录)