

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.19.029

VAMS 与 LC-MS/MS 技术联合及其临床应用的研究进展^{*}

蓝倩雯¹, 潘永圣²综述, 尹利民^{1△}审校

1. 昆明医科大学研究生院, 云南昆明 650500; 2. 云南省昆明市第一人民医院检验科, 云南昆明 650051

摘 要:在临床采样中体积吸收微量采样(VAMS)法有采血量少、创伤小及便于运输等独特优势,液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法检测具有特异性强、灵敏度高、高通量及样品用量少等优点,两种技术结合可推动家中采样,实现远程诊断,符合精准医学和个体化治疗的发展要求。该文主要介绍了 VAMS 技术及 VAMS 法与干血斑(DBS)法的比较,VAMS 和 LC-MS/MS 技术的联合应用情况和 VAMS 样品的处理。

关键词:微量采样技术; 体积吸收微量采样法; 干血斑法; 液相色谱-串联质谱法
中图分类号:R446.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)19-2902-05

Research advances in VAMS and LC-MS/MS technological combination and its clinical application^{*}

LAN Qianwen¹, PAN Yongsheng², YIN Limin^{1△}

1. Graduate School, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Kunming Municipal First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650051, China

Abstract: Volumetric absorptive microsampling (VAMS) method has the unique advantages of less blood collection, less trauma, easy transportation in clinical sampling. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method has the advantages such as strong specificity, high sensitivity, high throughput and less sample consumption. The combination of the two technologies can promote home sampling, realize the remote diagnosis and conform to the development requirements of precision medicine and personalized therapy. This paper mainly introduces the VAMS technology and VAMS method comparison with the dried blood spots (DBS) method, the application situation of VAMS and LC-MS/MS technological combination and the treatment of VAMS samples.

Key words: microsampling technique; volumetric absorptive microsampling method; dried blood spots method; liquid chromatography-tandem mass spectrometry method

微量采样技术是一种收集微量($<50\ \mu\text{L}$)体液用于分析的技术,能促进生物分析小型化和微量化,尤其对血液收集友好,主要技术包括干血斑(DBS)法、体积吸收微量采样(VAMS)法、毛细管微量采样(CMS)法和固相微萃取(SPME)法等,其中 DBS 法与 VAMS 法属于干血法,患者可利用这两种方法在家中收集血液样本,待样本干燥之后再运输检测,使生物分析远程化^[1-2]。DBS 法和 VAMS 法需要联合应用具有特异性强且灵敏度高等特点的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法来检测。目前,国内外 DBS 与 LC-MS/MS 的联合技术(DBS-LC-MS/MS)在新生儿筛查、治疗药物监测(TDM)、毒物动力学和药代动力学的临床应用和研究较多^[3],而 VAMS 作为一种较新的技术,在国内的研究较少,本文通过介绍 VAMS 的优势,以及 VAMS 与 LC-MS/MS 联合技术(VAMS-LC-MS/MS)的优势和主要应用,分析 VAMS 在国内开发应用的潜力和可行性。

1 两种方法概述

1.1 VAMS 法 2014 年, DENNIFF 等^[4]发表了介

绍 VAMS 的相关论文, VAMS 作为一种较新的微量采样技术主要用于获取定量的血液或其他液体生物样本,并在装置中干燥后用于生物分析^[1,4-5]。有关 VAMS 的研究中常用 Mitra 装置采样, Mitra 装置的多孔聚合物尖端利用毛细管作用可吸收固定体积(10 、 $20\ \mu\text{L}$ 或 $30\ \mu\text{L}$)的体液,如全血、血清、尿液和唾液等,并与塑料手柄组合便于操作^[6]。最具代表性的 VAMS 装置是由 Neoteryx 公司生产的 Mitra[®] 装置,采集血样时与液面呈 45° , 利用毛细管作用收集定量的样品于尖端,几秒(与吸取的样本体积相关,通常为 $2\sim6\ \text{s}$)后装置尖端充满、变为红色,结束采样,室温干燥后邮寄给实验室检测即可^[1,2-4]。VAMS 的应用广泛,可用于采集药物、抗体、金属元素、兴奋剂及生物标志物等检测项目的生物样品。

1.2 DBS 法 将指尖或足跟等处穿刺得到的毛细血管血直接滴在专用的滤纸片上,干燥后截取血斑用于分析的采样方法称为 DBS 法,该方法是一种较成熟的微量采样技术,临床中多用于新生儿遗传性代谢障碍疾病的筛查采血。

^{*} 基金项目: 云南省昆明市科技局基金项目(2022SCP002); 昆明医科大学研究生创新基金项目(2023S392)。

[△] 通信作者, E-mail: ylmbyj@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230823.1153.002.html>(2023-08-23)

1.3 VAMS 法与 DBS 法比较 对于定量采集生物样本,新出现的 VAMS 法提供了一种替代方法^[1-2]。VAMS 法作为 DBS 法的一种替代方法,首先,它们有着共同的优势,如采样量少、样品较稳定、可非冷藏运输和适合远程采样。其次,VAMS 法有检测准确率高的优势:(1)VAMS 法能准确吸收固定体积的样品,其中 Mitra[®] 装置采集血液具有准确性和精确性,被美国食品药品监督管理局(FDA)归类为 1 类^[7-8]。VAMS 装置可消除 DBS 法采样时受到的血细胞比容(HCT)的影响。HCT 指血细胞在全血中所占的容积百分比,影响血液黏度,从而影响固定体积血样滴加在滤纸片上的血斑大小,使打孔获得的血量不固定,检测结果发生偏倚,这是 DBS 法定量血药浓度的主要难点^[9-10]。(2)提供标识。带有患者条形码的 VAMS 装置可在样品制备结束前不被除去,并在制备过程中提供辨认样品的标志^[8]。最后,VAMS 法相较于 DBS 法存在一定劣势:(1)每个人操作存在差异,VAMS 法的稳定性更差,在临床实践中,由有经验的采血师从 107 例肾移植患者中获得 130 份匹配的 VAMS、DBS 末梢血和静脉全血样本,经过筛选和确认,有 32.3% 的 VAMS 样品和 6.2% 的 DBS 样品质量不佳^[11],但是 ZIMMERMANN 等^[12] 收集 5 例肿瘤患者于家庭自行采样的 24 份 VAMS 样本都采集正确,可能是由于一人只采集 1 份 VAMS 样本会比一定时间内为一人采集 3 种匹配样本更容易和规范。因此,患者自己或其家属经过学习和大量训练可以解决采样问题。(2)一个 Mitra[®] 装置的成本高于 DBS 卡或静脉穿刺工具包^[8]。DBS 法与 VAMS 法共同的采样优点是对患者友好,而 VAMS 装置还可以准确吸收固定体积的样品,使检测结果更准确,VAMS 法作为 DBS 法的替代采样方法,有着很好的发展前景。

2 VAMS 和 LC-MS/MS 技术联合的主要应用

LC-MS/MS 仪指由色谱技术与质谱技术联用的一种检测装置,色谱仪用于目标检测物在进入质谱仪之前的分离和浓缩,提高质谱检测的专一性和灵敏度,质谱仪用于鉴定和定量分析分离物,主要结构包括 5 个部分:样品导入系统、离子源、质量分析器、检测器和数据分析系统。LC-MS/MS 检测不仅能同时检测多种物质而且灵敏度和准确度高,被认为是在有限体液中中小分子物质检测的金标准,如免疫抑制剂和其他窄治疗指数药物等^[8],在临床可用于 TDM、生物标志物检测和新生儿筛查等^[13]。

LC-MS/MS 检测用量少和灵敏度高的特点可适用于 VAMS 技术的特点,两者结合运用于动物实验、远程采样、儿童采血和其他不宜大量或需短期内多次采血的情况。以下主要介绍 VAMS 技术在 LC-MS/MS 各种检测中的应用情况。

2.1 动物实验应用 VAMS 的设备采血量少、创伤性小、操作方便,符合动物实验 3R 原则(reduction,减少;replacement,替代;refinement,优化)。THIRY 等^[14] 利用大鼠实验开发验证伊曲康唑(ITZ)在

VAMS 法和超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)法结合的定量方法。药物监测实验须在不同的时间点抽取血液样本,获得药代动力学谱,评估 ITZ 制剂在大鼠体内的生物利用度。实验利用 VAMS 设备,每次收集大鼠尾部全血 10 μ L(传统方法需采血 0.2~0.5 mL),整个采样过程为 1 min,对动物伤害小,采血量少,可多次采样,操作简单,重复性好。虽然动物实验数据证明利用 VAMS 法收集少量血液可以减少对动物的伤害,用于药物浓度、生物标志物和金属元素等监测具有可行性,但是实验中应用仍然较少,没有充足的数据证明其没有误差,还需要更多的研究优化方法和消除 VAMS 的影响^[14-16]。

2.2 临床应用 VAMS 技术可采集用于 TDM、毒物动力学和药代动力学等研究的多种类型的样品,以下主要介绍 LC-MS/MS 与 VAMS 技术结合采集血液样本进行血药浓度监测的应用,这是患者实现远程 TDM 的重要解决方案。

2.2.1 免疫抑制剂检测 移植治疗患者受到自身免疫排斥反应的影响,需要服用免疫抑制剂缓解排斥反应,延长器官使用寿命。因为个体对药物代谢的差异大,且免疫抑制剂的治疗窗口窄,所以患者需要定期到医院采集静脉血进行 TDM,指导临床用药以最小的危害达到最大的疗效^[17-18]。目前常用的免疫抑制剂有西罗莫司、他克莫司、依维莫司和环孢霉素 A 等,虽然静脉全血中检测这 4 种免疫抑制剂已在临床应用,但是引入 VAMS 法采集毛细血管血应用于临床还需要大量的研究及验证。KOSTER 等^[10] 已开发并验证使用 VAMS 设备作为取样装置采样,LC-MS/MS 法同时定量样本中他克莫司、西罗莫司、依维莫司、环孢霉素 A 和霉酚酸,检测结果的准确率和精密度符合要求且所有分析物可在 25 $^{\circ}$ C 时至少稳定 14 d,证明 VAMS 储存样品稳定,为患者在家中采样邮寄医院检测提供了解决办法。研究人员比较了从器官移植患者同时收集 VAMS 的毛细血管血和真空管采样的静脉全血(检测患者体内的他克莫司血药浓度),毛细血管血和静脉全血结果具有可比性和一致性,VAMS 法采血替代静脉采血具有可行性^[11,17,19]。VAMS 与 LC-MS/MS 技术联合检测免疫抑制剂结果准确、灵敏、对移植患者伤害小、可实现家中采样邮寄检测。

2.2.2 抗肿瘤药物检测 癌症是人类死亡的主要原因。癌症患者可通过注射或口服抗肿瘤药物抑制肿瘤扩散或恶化,虽然口服抗肿瘤药物能方便患者的用药治疗,但是由于药代动力学的复杂性和个体差异性使个体血药浓度差异大,易发生不可控的不良反应。因此,需要 TDM 控制给药到最佳治疗浓度^[20-21]。VERHEIJEN 等^[22] 利用已建立的 LC-MS/MS 技术检测血样中依维莫司(可用于抗肿瘤和免疫抑制)浓度,准确度(11.1%)和精密度($\leq 14.6\%$)符合要求,在环境温度下,样品在 VAMS 设备上稳定至少 362 d。但是收集的 10 个临床用药患者 VAMS 的毛细血

管血的检测结果高于静脉全血,需要使用公式计算出全血中的血药浓度。对于激酶抑制剂类抗肿瘤药物甲磺酸伊马替尼、达沙替尼、吉罗替尼和达拉法非尼等,研究者利用相应计算方法得到血浆、全血及干燥血之间的血药浓度检测结果、转化关系,显示在 VAMS 收集的干燥血与全血和血浆 LC-MS/MS 检测有着良好相关性和一致性^[12,23-24]。随着口服抗肿瘤药物的 TDM 的发展并走向成熟,会推动微量采样技术与 LC-MS/MS 检测技术的联合应用,实现远程采样。

2.2.3 其他检测 精神类药物在临床中治疗精神疾病也需要 TDM,旨在将血药浓度控制在临床有用而不造成伤害的范围内^[25],如治疗精神分裂症(氯氮平)、抑郁症(舍曲林、帕罗西汀和西酞普兰)和癫痫(拉克沙胺、拉莫三嗪和左乙拉西坦)等药物^[26-27]。除了 TDM,VAMS 与 LC-MS/MS 技术联合应用还可以检测生物标志物、兴奋剂和抗生素等^[28-30]。

2.3 VAMS 技术在 LC-MS/MS 法临床检测中的前处理 用于 LC-MS/MS 法检测之前,VAMS 装置中的样品需要经历采样、干燥、运输、储存和样品制备加工等步骤,整个样品采集、运输和前处理过程至少需经过患者和检测人员,存在操作偶然性,这就需要通过优化 VAMS 法的使用减少误差,使两种技术联用的检测结果更加准确可靠。(1)采样:采样的不规范性可能导致装置尖端周围黏上样品,在样品未干时 VAMS 装置尖端接触到其他物品表面样品会丢失一部分,用潮湿或油腻的手指错误地接触 VAMS 装置尖端、使液体进入装置占用体积等造成吸样量偏差等^[4]。这些操作上的失误可以通过对操作者的教学和培训来减少,如定期操作培训、录制教学视频和公众号日常推送采样注意事项等。(2)干燥:装置内的样品需晾干后检测和运输,干燥条件会影响后期样品的提取。干燥的时间会根据样品类型和吸样量不同而改变,需要避免不当干燥和样品污染。(3)运输和储存:运输过程中由于干燥血中样品具有稳定性一般只需要保存在带有干燥剂的密封袋中常温运输^[12,17,24,31-32],样品长时间无法分析时可用包装袋形式冷藏保存^[31],使样品稳定。(4)样品制备加工:样品前处理是两种技术联用的关键步骤,影响后续检测。样品中检测物提取纯化的主要方法包括液液萃取、蛋白沉淀、固相萃取等^[1,3,13]。常用有机溶剂为甲醇和乙腈。YE 等^[33]对美托洛尔和咪达唑仑等具有疏水性的模型药物从 VAMS 的干燥血样中的提取回收率进行评估,得到高疏水化合物使用单纯甲醇或甲醇乙腈混合液萃取的回收率高于甲醇水溶液或乙腈水溶液萃取回收率的结论。这是因为水会降低有机溶剂的洗脱强度而影响回收率。实际操作中前处理条件不够完善时,HCT 会对 VAMS 的提取回收率产生影响,HCT 与提取回收率呈反比,可能是由于高 HCT 的大量红细胞易堵塞 VAMS 装置的尖端孔隙,分析物的提取受阻导致提取回收率下降^[34]。因此,选择合适的提取试剂及萃取分离方法,使 VAMS 中的样本

完全洗脱和释放出待测物,提高提取回收率对于提升样品检测结果的准确度十分重要。

3 VAMS 和 LC-MS/MS 技术联合应用的优势与挑战

3.1 主要优势 VAMS 装置为 LC-MS/MS 检测的项目提供远程微量采样工具,与传统采样方法相比,VAMS 法可减少 TDM、毒物动力学、药代动力学等研究需要多次采样造成的伤害^[3];避免临床常规静脉采血的老人、新生儿及其他不宜大量采血患者的不良反应;提供有不宜出门(如新型冠状病毒感染疫情期间)、距离实验室很远和不愿意到医院采样等情况的人群一种方便易学的采样方法等。SCUDERI 等^[35]调查肾移植患者对静脉采血和手指末梢采血看法的结果也显示,85%的参与者更喜欢手指采血,95%的参与者对在家中手指采血感兴趣,可以看出大部分肾移植患者愿意接受末梢采血代替静脉采血,末梢采血的 VAMS 法在患者中推行具有优势和可行性。LC-MS/MS 法除了具有高通量、灵敏度和准确度高,可对痕量物质进行定性和定量分析,单次检测样品量小,可低至几微升,还具有特异性和选择性强的特点,能避免如免疫学方法在检测中受到的交叉反应等干扰,VAMS-LC-MS/MS 法检测复杂末梢血中的微量样品具有高度适配性。

3.2 主要挑战 虽然两种技术具有独特的优势,但是在它们的联合应用中会遇到很多挑战和亟待解决的问题:VAMS 法前处理的复杂性,LC-MS/MS 法的自动化程度低、仪器复杂,需要专业的培训人员操作和维护,不同的操作人员操作时会有一定的不确定性,实验检测结果不可控的因素较多等。因此需要做好质量控制和不断优化检测方法。而且 LC-MS/MS 法在临床检验中大多数实验室需要自行建立方法和进行方法学验证,相关的实验室指南较少,因此存在标准化困难等。这些问题都阻碍了两种技术在临床实验室联合应用的发展。

4 展 望

VAMS 法的前处理对样品检测结果的精密度和准确率影响大,可以通过临床 VAMS 的样品从前处理到 LC-MS/MS 法检测的全自动化来解决,消除因为操作不同带来的误差,而且可随时插入样本检测,提高检测效率和准确率。VAMS 法在门诊和远程采样中应用可以使短时间内多次静脉采血患者受到的伤害和恐惧等减少,使就诊变得更加自由、灵活和方便。VAMS-LC-MS/MS 技术的发展是个体化治疗和精准医学发展的重要部分。微创、采样量少、患者接受度高和运输方便的 VAMS 技术与高灵敏度的 LC-MS/MS 技术结合应积极研究和推广,这不仅能为部分患者减轻就诊负担、实现远程诊断,还能为偏远地区人群取样和动物实验等提供方便。

参考文献

[1] LONDHE V, RAJADHYAKSHA M. Opportunities and

- obstacles for microsampling techniques in bioanalysis: special focus on DBS and VAMS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 182: 113102.
- [2] SHITOLE V, BHAMARE K, KUMAR P, et al. Technological advancement in dry blood matrix microsampling and its clinical relevance in quantitative drug analysis[J]. *Bioanalysis*, 2020, 12(20): 1483-1501.
- [3] ZAKARIA R, ALLEN K J, KOPLIN J J, et al. Advantages and challenges of dried blood spot analysis by mass spectrometry across the total testing process[J]. *EJIFCC*, 2016, 27(4): 288-317.
- [4] DENNIFF P, SPOONER N. Volumetric absorptive microsampling: a dried sample collection technique for quantitative bioanalysis[J]. *Anal chem*, 2014, 86(16): 8489-8495.
- [5] PROTTI M, MANDRIOLI R, MERCOLINI L. Tutorial: volumetric absorptive microsampling (VAMS)[J]. *Anal chim acta*, 2019, 1046: 32-47.
- [6] SPOONER N, DENNIFF P, MICHIELSEN L, et al. A device for dried blood microsampling in quantitative bioanalysis: overcoming the issues associated blood hematocrit[J]. *Bioanalysis*, 2015, 7(6): 653-659.
- [7] LEI B U W, PROW T W. A review of microsampling techniques and their social impact[J]. *Biomed Microdevices*, 2019, 21(4): 81.
- [8] KOCUR A, PAWIŃSKI T. Volumetric absorptive microsampling in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs: from sampling and analytical issues to clinical application[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 681.
- [9] VELGHE S, DELAHAYE L, STOVE C P. Is the hematocrit still an issue in quantitative dried blood spot analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 163: 188-196.
- [10] KOSTER R A, NIEMEIJER P, VEENHOF H, et al. A volumetric absorptive microsampling LC-MS/MS method for five immunosuppressants and their hematocrit effects[J]. *Bioanalysis*, 2019, 11(6): 495-508.
- [11] VEENHOF H, KOSTER R A, JUNIER L A T, et al. Volumetric absorptive microsampling and dried blood spot microsampling *vs.* conventional venous sampling for tacrolimus trough concentration monitoring [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(10): 1687-1695.
- [12] ZIMMERMANN S, AGHAI F, SCHILLING B, et al. Volumetric absorptive microsampling (VAMS) for the quantification of ten kinase inhibitors and determination of their in vitro VAMS-to-plasma ratio[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 211: 114623.
- [13] ADAWAY J E, KEEVIL B G, OWEN L J. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory[J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(Pt 1): 18-38.
- [14] THIRY J, EVRARD B, NYS G, et al. Sampling only ten microliters of whole blood for the quantification of poorly soluble drugs: itraconazole as case study[J]. *J chromatogr A*, 2017, 1479: 161-168.
- [15] PROTTI M, CIRINCIONE M, MANDRIOLI R, et al. Volumetric absorptive microsampling (VAMS) for targeted LC-MS/MS determination of tryptophan-related biomarkers[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5652.
- [16] KITA K, NORITAKE K, MANO Y. Application of a volumetric absorptive microsampling device to a pharmacokinetic study of tacrolimus in rats: comparison with wet blood and plasma[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(1): 91-102.
- [17] TRON C, FERRAND-SORRE M J, QUERZERHO-RAGUIDEAU J, et al. Volumetric absorptive microsampling for the quantification of tacrolimus in capillary blood by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1165: 122521.
- [18] GRUZDYS V, MERRIGAN S D, JOHNSON-DAVIS K L. Feasibility of immunosuppressant drug monitoring by a microsampling device[J]. *J Appl Lab Med*, 2019, 4(2): 241-246.
- [19] KINDEM I A, BJERRE A, ÅSBERG A, et al. Tacrolimus measured in capillary volumetric microsamples in pediatric patients: a cross-validation study [J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(3): 371-375.
- [20] MUELLER-SCHOELL A, GROENLAND S L, SCHEFF-CLAVEL O, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(4): 441-464.
- [21] GROENLAND S L, MATHIJSEN R H J, BEIJNEN J H, et al. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(9): 1309-1318.
- [22] VERHEIJEN R B, THIJSSEN B, ATRAFI F, et al. Validation and clinical application of an LC-MS/MS method for the quantification of everolimus using volumetric absorptive microsampling[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1104: 234-239.
- [23] VEROUGSTRAETE N, STOVE C P. Volumetric absorptive microsampling as a suitable tool to monitor tyrosine kinase inhibitors[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 207: 114418.
- [24] KRUTZMANN M E, MARTINI R R, DE SOUZA GUTERRES F, et al. Volumetric dried blood microsampling for monitoring imatinib mesylate therapy: method development and clinical application in patients with chronic myeloid leukemia[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 222: 115108.
- [25] HART X M, EICHENTOPF L, LENSE X, et al. Therapeutic reference ranges for psychotropic drugs: a protocol for systematic reviews [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 787043.
- [26] STERN M, GIEBELS M, FEY T, et al. Validation and clinical application of a volumetric absorptive microsampling method for 14 psychiatric drugs[J]. *Bioanalysis*, 2020, 12(16): 1129-1147.
- [27] KLIMPEL D, HAGEMANN A, BIEN C G, et al. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine, lacosamide, and levetiracetam in dried capillary blood-determination of conversion factors for serum based reference ranges[J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(3): 394-400.

[28] LIMA D A, SCHUCH R A, SALGUEIRO J S, et al. Evaluation of volumetric absorptive microsampling and mass spectrometry data independent acquisition of hemoglobin related clinical markers[J]. J Proteome Res, 2022, 21(8):1816-1828.

[29] PROTTI M, SBERNA P M, SBERNA A E, et al. Enhanced urinary stability of peptide hormones and growth factors by dried urine microsampling[J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 204:114234.

[30] 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.

[31] PANIAGUA-GONZALEZ L, DIAZ-LOUZAO C, LENDOIRO E, et al. Volumetric absorptive microsampling (VAMS) for assaying immunosuppressants from venous whole blood by LC-MS/MS using a novel atmospheric pressure ionization probe (UniSpray™)[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 189:113422.

[32] VAN DER HEIJDEN L T, UITTENBOOGAARD A,

NIJSTAD A L, et al. A sensitive liquid chromatographic-mass spectrometry method for the quantification of vincristine in whole blood collected with volumetric absorptive microsampling[J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 225:115232.

YE Z, GAO H. Evaluation of sample extraction methods for minimizing hematocrit effect on whole blood analysis with volumetric absorptive microsampling[J]. Bioanalysis, 2017, 9(4):349-357.

XIE I, XU Y, ANDERSON M, et al. Extractability-mediated stability bias and hematocrit impact: high extraction recovery is critical to feasibility of volumetric adsorptive microsampling (VAMS) in regulated bioanalysis[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 156:58-66.

SCUDERI C E, PARKER S L, JACKS M, et al. Kidney transplant recipient's perceptions of blood testing through microsampling and venepuncture[J]. Bioanalysis, 2020, 12(13):873-881.

(收稿日期:2022-12-26 修回日期:2023-05-01)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 19. 030

碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌耐药基因的研究进展*

张晓静^{1,2}, 孟祥瑞³综述, 李 静^{4△}审校

1. 菏泽医学专科学校药学与检验系, 山东菏泽 274000; 2. 青岛大学基础医学院病原生物学系, 山东青岛 266021; 3. 山东省郓城县人民医院检验科, 山东菏泽 274700; 4. 青岛大学附属医院崂山院区检验科, 山东青岛 266035

摘 要:革兰阴性杆菌(GNB)在临床致病菌中的分离率较高,会造成患者呼吸道、泌尿道等感染及败血症的发生,使患者的痛苦增加并且延长住院时间。碳青霉烯类药物是目前临床上已经被广泛使用的β-内酰胺类抗菌药物。随着这类药物的使用越来越多,对其耐药的 GNB 不断增加,甚至出现更为严重的多重耐药菌,造成了临床抗感染药物的选择和医院内感染控制的难度进一步加大,增加了临床治疗难度。研究显示,菌株产生的耐药基因在不同国家、地区和不同菌株中均有差异。该文主要对不同种类碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌(CRO)产生的碳青霉烯酶种类和耐药基因的分布及相应的检测方法进行综述,为 CRO 的治疗、预防及医院内感染的控制提供数据支持。

关键词:革兰阴性杆菌; 碳青霉烯类耐药; 耐药基因
中图法分类号:R446. 5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)19-2906-06

Research progress in drug resistance genes of carbapenem resistant Gram-negative bacilli*

ZHANG Xiaojing^{1,2}, Meng Xianglu³, LI Jing^{4△}

1. Department of Pharmacy and Laboratory Medicine, Heze Medical College, Heze, Shandong 274000, China; 2. Department of Pathogenic Biology, School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266021, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Yuncheng County People's Hospital, Heze, Shandong 274700, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Laoshan Branch Hospital, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266035, China

Abstract: Gram-negative bacilli (GNB) has a high isolation rate among clinical pathogenic bacteria, which may cause the occurrence of respiratory tract, urinary tract infection and septicemia, increase the patient's pain

* 基金项目:青岛大学附属医院院级项目(QDFY201929)。
△ 通信作者, E-mail: qdjingl@163. com。
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20230823.1421.004.html>(2023-08-24)